

中华人民共和国国家标准

GB 18279—XXXX

代替GB 18279.1-2015、GB/T 18279.2-2015

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

Sterilization of health-care products—Ethylene oxide—Requirements for
development, validation and routine control of a sterilization process for medical
devices

(ISO 11135:2014, MOD)

(征求意见稿)

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目录

前言.....	2
引言.....	错误! 未定义书签。
1. 范围.....	6
2. 引用标准.....	7
3. 术语和定义.....	7
4. 质量管理体系.....	14
5. 灭菌剂特性.....	15
6. 过程和设备特征.....	16
7. 产品定义.....	17
8. 过程定义.....	18
9 确认.....	19
附录 A.....	25
灭菌过程的致死率的测定——生物指示剂/生物负载方法.....	25
附录 B.....	26
灭菌过程致死率保守性确定方法——过度杀灭法.....	26
附录 C.....	27
温度传感器、湿度传感器和生物指示剂数量.....	27
附录 D.....	30
关于规范性要求的适用指南.....	30
附录 E.....	56
单批放行.....	56

前言

本部分按照 GB/T1.1—2020 给出的规则起草。

本文件代替 GB18279.1—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》与 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》，除结构调整和编辑行改动外，主要技术变化如下：

增加了对于医疗保健机构应用本标准的说明（见 1.1）

增加了部分术语

增加了加工组、产品族相关的技术内容

增加了过程挑战装置（PCD）相关的的技术内容

更改了对于 YY/T0287 的要求（见 4.1, 4.2, 4.3, 4.4）

删除了记录材料影响的要求（见 2015 版的 5.4）

增加了安全和环境相关内容（见 5.5.1）

删除了灭菌周期阶段的要求（见 2015 版的 6.1.2）

细化了过程过程特征描述（见 6.2.1, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.5）

删除了设备特征中对于蒸汽的要求（见 2015 版的 6.2.2 d）

增加了产品定义的目的和内容（见 7.1.1, 7.1.5），删除了对于最难灭菌位置的要求（见 2015 版的 7.1.3）

删去对于 YY/T 0802 引用的要求（见 2015 版的 7.2.2）

增加了过程定义的目的（见 8.1）

增加了确认的总则（见 9.1），增加了安装鉴定的内容（见 9.2.1.3, 9.2.2.3, 9.2.2.4, 9.2.2.6）

增加了性能鉴定的内容（见 9.4.1.1, 9.4.1.5, 9.4.1.6,），细化了性能鉴定的内容（见 9.4.1.8），增加微生物性能鉴定的内容（见 9.4.2.5, 9.4.2.6），细化了物理性能鉴定的内容（见 9.4.3.2）

增加了确认报告应规定的参数（见 9.5.4）

增加了常规监测的目的（见 10.1）和细化了常规监测的内容（见 10.2, 10.3）

增加了其他试验的说明（见 11.1），增加了不能放行的要求（见 11.2），细化了产品放行的内容（见 11.3, 11.4）

细化了再鉴定的内容（见 12.3.1, 12.3.3），增加了变更评估的内容（见 12.4.2, 12.4.6），增加了等效性评估的内容（见 12.5）

删除了对于生物指示物/生物负载法的程序和计算方法的表述（见 2015 版的 A.2, A.3）

细化了过度灭杀法的程序（见 B.2）

更改了传感器、生物指示物的数量，见表 C.1 和表 C.3

根据标准正文内容，更改了附录 D。

增加了单批放行相关内容，见附录 E

与本部分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/T 16886.7—2015 医学器械的生物学评价—第7部分：环氧乙烷灭菌残留量（ISO10993-7:2008 IDT）

GB 18281.1—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则（ISO11138-1:2006 IDT）

GB 18281.2—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌过程用生物指示物（ISO11138-2:2006, IDT）

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

GB/T 19022—2003 测量管理系统 - 测量过程和测量设备要求（ISO 10012:2003 IDT）

GB/T19973.1—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估计（ISO11737-1:2018 IDT）

GB/T19973.2—2018 医疗器械的灭菌 - 微生物学方法 - 第2部分 确认灭菌过程的无菌试验（idt ISO11737-2:2009 IDT）

YY/T0287—2017 医疗器械 - 质量管理体系 - 用于法规的要求（ISO 13485:2016 IDT）

本文件修改采用 ISO11135:2014《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》。对于医疗保健机构，本文件不做强制要求。对于质量管理体系，本文件不做强制要求。本文件在法规适用性上做了修改。

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。

本文件由国家食品药品监督管理总局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC200)归口。

本文件的主要起草单位：

本文件的主要起草人：

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

GB18279—2000

GB18279. 1—2015, GB18279. 2—2015

本次为第三次修订

引言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。国际标准规定了灭菌过程的确认和常规控制的要求,当医疗器械必须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/T0287)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,此类产品属非无菌产品。灭菌的目的是灭活微生物,从而使非无菌产品转变为无菌产品。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯种培养微生物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的描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已确定的处理而言,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,不能保证一批经过灭菌处理的医疗器械中的任一个是无菌的,批量产品的无菌被定义为在其中一个医疗器械中存在活微生物的概率。

本部分描述了医疗器械环氧乙烷灭菌过程的要求。满足了这些要求,就能在对医疗器械进行环氧乙烷灭菌时恰当地杀灭微生物;此外,也能确保微生物的杀灭是可靠的和可重复的,从而可以有充足的理由预测:灭菌后的产品上存在活微生物的概率很低。

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 GB/T19001,特殊要求见 YY/T0287。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检验和测试来验证,灭菌就是这样的特殊过程。因此,应在灭菌前进行灭菌确认,履行常规监测和设备维护。

实施适当的灭菌确认、精确地控制灭菌过程,不是产品无菌及符合预定用途的唯一可靠保证。还应考虑如下方面:

- a) 使用的原料和/或组件的微生物状况;
- b) 用于产品的清洗和消毒程序的常规控制和确认;
- 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。

待灭菌产品上的污染类型不同会影响灭菌过程的有效性。按制造商的说明(见 YY/T0820)可以重复灭菌的医疗保健产品宜被视为一种特例。这些产品虽经清洗过程处理,但仍有可能具有大量的污染微生物及无机和/或有机污染物的残留。因此,在再处理过程中,特别关注清洗和消毒过程的确认和控制是相当重要的。

本标准规范性部分,其要求是强制的。资料性附录中给出的指南不是规范性的,也不能作为审核员的检查表。这些指南提供了解释和符合标准要求的恰当方法。除了在指南中给出的方法,其他方法如果也是符合本部分要求且有效的,那么也可被使用。

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。本部分所要求的活动按照一定的次序组成在一起,但并不要求这些活动实施的顺序与它们在标准中出现的顺序一致。开发和确认的程序可能是反复实施的,因此这些活动不一定是按顺序的。实施不同的活动可能需要多个单独的个体和/或组织,他们中的每一个可能承担一个或多个活动。本部分并不规定某个特别的个体或组织执行某项活动。

当确定环氧乙烷对医疗器械灭菌的适用性时,保证病患的安全是重要的,要使产品在正常使用时,环氧乙烷(E0)、氯乙醇(ECH)和乙二醇(EG)的残留量最小(见 IS010993-7)。

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷

医疗器械灭菌过程开发、确认和常规控制要求

1. 范围

1.1 包含内容

本标准规定了医疗器械产品在制造过程中环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。医疗保健机构中灭菌过程的开发、确认和常规控制可参考本标准。

注 1：其中相同之处在于质量体系、人员培训及适当的安全措施的通用要求。主要的区别涉及到医疗保健机构的独特的硬件环境和组织条件，以及供灭菌的可重复使用医疗器械的初始条件。

注 2：医疗保健机构的在灭菌区域的硬件设计、所使用的设备，具备足够培训和经验的的人员方面与医疗器械制造商不同。医疗保健机构的主要功能是为病人提供医疗保健；医疗器械的再处理仅是支持这一功能的无数活动之一。

注 3：就医疗器械的初始条件而言，医疗器械制造商通常是对从原始材料开始，批量生产的类似的医疗器械进行灭菌。另一方面，医疗保健机构必须同时处理和加工新的，以及重复使用的有着不同生物负载水平的医疗器械，因此面临着灭菌前清洗、评估、准备和包装医疗器械的额外挑战。在本标准，推荐了针对医疗保健机构的灭菌过程开发、确认和控制的替代方法和指南。

注 4：环氧乙烷气体及其混合物是有效的灭菌剂，主要用于不能进行湿热消毒的对热和/或湿度敏感的医疗器械

注 5：尽管本标准限于医疗器械，但标准规定的要求和提供的指南同样可以适用于其他医疗保健产品。

1.2 不适用

1.2.1 本标准没有对海绵状脑病的致病因子(如痒痒病、牛海绵状脑病和克-雅病)的灭活过程的开发、确认和常规控制作出规定。

注：见 YY/T 0771.1, YY/T 0771.2 和 YY/T 0771.3

1.2.2 本标准未详述标明医疗器械为无菌的特定要求。

注：需关注标明医疗器械为无菌的的国家或地区要求。

1.2.3 本标准未对医疗器械生产所有阶段的控制的质量管理体系作出规定。

注：对医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制，必须有效实施已定义和形成文件的程序。这些程序通常被认为是质量管理体系的要素。本标准不要求在制造或再加工过程中具有完整的质量管理体系。必要的要素在本标准的适当位置进行了规范性引用（第 4 章）。需要注意控制医疗器械生产或再加工所有阶段的质量管理体系标准（见 GB/T0287）。

1.2.4 本部分未规定与环氧乙烷灭菌设施的设计和相关的职业安全的要求。

注 1：有关安全性的进一步的信息，请参阅‘参考文献’。国家或地区性法规也可能有规定。

1.2.5 本标准不包括直接注入环氧乙烷或其混合气体到产品包装或柔性柜室中的灭菌。

注：这些类型的环氧乙烷灭菌过程见 **GB/T 19974**。

1.2.6 本标准不包括确定环氧乙烷和/或其反应产物残留水平的分析方法。

注1：详细信息见 GB/T 16886.7

注2：应注意可能有国家或地区的法规规定了医疗器械产品中环氧乙烷的残留量范围。

2. 规范性引用文件

以下标准的全部或部分内容在本标准中作了规范性引用，并且对于其应用是必不可少的。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/T 16886.7-2015 医学器械的生物学评价—第7部分：环氧乙烷灭菌残留量（ISO10993-7:2008 IDT）

GB 18281.1-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则（ISO11138-1:2006 IDT）

GB 18281.2-2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌过程用生物指示物（ISO11138-2:2006, IDT）

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

GB/T 19022-2003 测量管理系统 - 测量过程和测量设备要求（ISO 10012:2003 IDT）

GB/T19973.1-2019 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估计（ISO11737-1:2018 IDT）

GB/T19973.2-2018 医疗器械的灭菌 - 微生物学方法 - 第2部分 确认灭菌过程的无菌试验（idt ISO11737-2:2009 IDT）

YY/T0287-2017 医疗器械 - 质量管理体系 - 用于法规的要求（ISO 13485:2016 IDT）

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准

3.1 解析 aeration

灭菌过程的一部分，环氧乙烷和/或其反应产物从医疗器械解吸附至预定水平的过程。

注：可在灭菌器中进行，也可在独立的柜室或房间内进行。

3.2 解析区 aeration area

进行解析的柜室或房间。

3.3 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量。

[GB/T 19971-2015，定义 2.2]

3.4 生物指示物 biological indicator

对规定的灭菌过程有特定抗力，含有活微生物的测试系统。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.3]

3.5 校准 calibration

在规定条件下的系列操作，用于确定测量仪器活测量系统的示值，或由实物量具或参考物质所代表的值，与由标准得出的相对应值之间的关系。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.4]

3.6 化学指示物 chemical indicator

根据暴露于某一灭菌过程后发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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.6]

3.7 处理 Conditioning

在注入环氧乙烷之前，对灭菌周期内的产品进行处理的阶段，以达到预定的温度和相对湿度。

注 1：该阶段可在常压或真空下进行。

注 2：见 3.27“预处理”

3.8 D 值 Dvalue

D₁₀ 值 D₁₀ value

在规定的条件下，灭活试验微生物总数 90%所需的时间或剂量。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.11]

注：本标准中的 D 值是指灭活 90%测试微生物所需的暴露时间。

3.9 开发 development

详细制定规范的活动

[GB/T 19971-2015, 定义 2.13]

3.10 露点 dew point

空气中水蒸气分压等于饱和蒸气压时的温度

注：把空气冷却到露点以下的温度会产生冷凝水。

3.11 建立 establish

通过理论评估确定，并经试验证实。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.17]

3.12 环氧乙烷注入时间 ethylene oxide injection time

环氧乙烷气体或环氧乙烷混合气体从开始注入灭菌室至结束注入期间所需的时间。

3.13 暴露时间 exposure time

过程参数保持在规定公差范围内的阶段

[GB/T 19971-2015, 定义 2.18]

注：本标准中指环氧乙烷注入时间结束至环氧乙烷去除开始之间的阶段。

3.14 故障 fault

一个或多个过程参数超出了规定公差范围。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.19]

3.15 换气 flushing

通过以下方法之一去除装载或灭菌室环氧乙烷的过程：

- a) 多次交替将经过滤的空气或惰性气体加入灭菌室，然后再抽空灭菌室内气体，或
- b) 不断将经过滤的空气或惰性气体通过装载和灭菌室。

3.16 部分周期 fractional cycle

与灭菌过程规定的暴露时间相比，将暴露时间减少的灭菌周期。

3.17 半周期 half cycle

与灭菌过程规定的暴露时间相比，暴露时间减少 50%的灭菌周期。

3.18 医疗保健机构 health care facility (HCF)

致力于推动、维持健康、预防和治疗疾病/损伤的政府和私立组织以及机构。

例：一个医疗保健机构可以是医院，疗养院，长期保健机构，独立的手术中心，诊所，医务室，或牙科诊所。

3.19 医疗保健产品 health care product

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）。

[ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.20]

3.20 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.22]

3.21 微生物 microorganism

包括细菌、真菌、原生生物、病毒在内的个体微小的实体。

注：特定标准可能不要求为灭菌过程确认和常规控制证实灭菌过程灭活以上定义规定的全部类型微生物的有效性。

[GB/T 19971-2015，定义 2.26]

3.22 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。

[GB/T 19971-2015，定义 2.27]

3.23 过度杀灭法 overkill approach

使用能让与产品生物负载相等或较大抗力的生物指示物芽孢对数下降值(SLR)至少为 12 的灭菌过程的方法。

3.24 参数放行 parametric release

根据能证明过程参数在规定公差范围内的记录，声明该产品无菌。

[GB/T 19971-2015，定义 2.29]

注：本过程放行方法不涉及使用生物指示物。

3.25 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。

[GB/T 19971-2015，定义 2.30]

3.26 预处理 Preconditioning

灭菌周期开始前，在一房间或柜室内先对产品进行处理，以达到预定温度和相对湿度。

3.27 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，用于评评价该灭菌过程的性能。

[GB/T 19971-2015，定义 2.33]

注 1：在本标准中 PCD 可以是产品，模拟产品或直接/间接放入 BI 的其他装置。见 7.1.6 和 D.7.1.6。

注 2 本标准中区分了内部 PCD 和外部 PCD。内部 PCD 被用来证明要求的产品无菌保证水平(SAL)已达到。放置于产品内部或销售包装内的 PCD 是一个内部的 PCD，而放置于产品销售包装之间或装载的外表面上的 PCD 是外部 PCD。外部 PCD 被用于日常灭菌循环的微生物监测。

3.28 过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

注：灭菌过程的规范包括过程参数及其公差。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.34]

3.29 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、湿度和波长。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.35]

3.30 加工组 processing category

可在同一灭菌过程中灭菌的不同产品或产品族的集合。

注：已确定该组内的所有产品对灭菌过程产生的挑战等于或少于用于该组的过程挑战装置。

3.31 产品 product

过程的结果

注：灭菌标准中，产品为实物，可以是原料、组件、半成品和医疗保健产品。

[GB/T19971-2015, 定义 2.36]

3.32 产品族 product family

具有某些特性，允许使用同一已定义的过程条件灭菌的产品系列。

3.33 产品装载体积 product load volume

产品占用柜室可用容积的规定空间。

3.34 公认的菌种保存库 recognized 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.38]

3.35 参考微生物 reference microorganism

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.39]

3.36 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.40]

3.37 可重复使用医疗器械 reusable medical device

制造商规定或预期适合于再处理和重复使用的医疗器械。

注：不是指制造商规定或预期仅用于一次性使用的医疗器械。

3.38 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。

[依据：GB/T 19971-2015，定义 2.41]

3.39 一次性使用医疗器械 single use medical device

制造商规定或预期仅用于一次性使用的医疗器械。

3.40 规定 specify

在批准的文件内详细阐明。

[依据：GB/T 19971-2015，定义 2.42]

3.41 芽孢对数下降值 Spore-log-reduction(SLR)

暴露于规定条件后，生物指示物芽孢数下降的对数值，对数以 10 为底。

[ISO 14161:2009, 定义 3.19]

注：SLR 计算方式为生物指示物的初始芽孢数的对数减去最终芽孢数的对数。公式如下：

$$SLR = \lg N_0 - \lg N_u$$

其中：

N_0 ——生物指示物的初始芽孢数；

N_u ——生物指示物的最终芽孢数。

对于部分阴性情况下：

$$SLR = \lg N_0 - \lg[\ln(q/n)]$$

其中：

N_0 ——生物指示物的初始芽孢数；

q ——测试样品数量；

n ——阴性样品数量。

如没有存活微生物，则无法计算实际 SLR。若一个微生物呈阳性或存活，则 SLR 表述为“大于” $\lg N_0$ 。

3.42 无菌的 sterile

无存活微生物。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.43]

3.43 无菌屏障系统 sterile barrier system

为了产品在使用时无菌，防止微生物进入的最低限度的包装。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.44]

3.44 无菌 sterility

无微生物存活的状态

[GB/T 19971-2015, 定义 2.45]

注1：实际上，绝对无微生物存活的状态是无法被证实的。

注2：参见 3.47，灭菌。

3.45 无菌保证水平 sterility assurance level(SAL)

灭菌后产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语 SAL 为一定数量值，通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。当采用这个数据来确定无菌时，SAL 为 10^{-6} 虽然为低数值，但比 10^{-3} SAL 具有更高的无菌保证。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.46]

3.46 灭菌 sterilization

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注1：灭菌过程中，微生物的灭活特性用指数函数表示，因此，任何单件产品上微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到很低，但不可能降到零。。

注2：参见 3.46，无菌保证水平。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.47]

3.47 灭菌周期 sterilization cycle

在一密闭的柜室内，包括进行去除空气、处理（若采用）、环氧乙烷注入、环氧乙烷暴露、环氧乙烷去除和换气（若采用）、以及加入空气/惰性气体的一系列处理步骤。

3.48 灭菌装载 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.48]

3.49 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.49]

注：这一系列动作或操作包括预处理（若需要）、在规定条件下的环氧乙烷暴露和环氧乙烷及其产物去除所

需的后处理。但不包括灭菌过程之前的任何清洗、消毒或包装操作。

3.50 灭菌专家 sterilization specialist

具有灭菌技术专业知识和了解灭菌对材料与微生物性能影响的人。

3.51 灭菌剂 sterilizing 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.50]

3.52 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.51]

3.53 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

[GB/T 19971-2015, 定义 2.53]

3.54 无菌检查 test of sterility

为确定产品或其部件上有或没有微生物而进行的技术操作，是开发、确认或再鉴定的一部分。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.54]

3.55 可用柜室体积 usable chamber volume

灭菌器柜室内不受固定或可移动部件限制的，可容纳灭菌装载的空间。

注：柜室内装载周围用于循环的空间不计算在可用空间内。

3.56 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。

[GB/T 19971-2015, 定义 2.54]

3.57 原材料 virgin material

以前未被使用过，除原始生产外未经加工过的材料。

4. 质量管理体系

4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 本标准所要求的文件和记录应由指定人员进行审核和批准（见 4.2.1）。文件和记录宜按照 YY/T 0287 适用的条款进行控制。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和满足本标准要求的职责和权限，可按 YY/T0287 适用的条款将职责分配给胜任的人员。。

4.2.2 若本标准的要求由具有独立质量管理体系的多个组织承担，则各方的职责和权限应加以规定。
注：当医疗保健机构将可重复使用医疗器械的灭菌过程外包时，灭菌产品的确认和放行宜由医疗保健机构负责。

4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序宜符合 YY/T0287 适用条款的要求。

4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。这些程序宜符合 YY/T0287 适用条款的要求。

4.3.3 应规定用于满足本标准要求的所有设备（包括测试仪器）的校准程序。这些程序宜符合 YY/T0287 或 GB/T19022 适用条款的要求。

4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

应规定不合格品控制以及纠正、纠正措施和预防措施的程序。这些程序宜符合 YY/T0287 适用条款的要求。

5. 灭菌剂特征

5.1 通则

本章节目的是为了定义灭菌剂，指明它的灭菌效果，识别影响灭菌效果的因素，评估灭菌剂对材料的影响，识别人员安全和环境保护的要求。这些活动可以由试验或样机系统来承担。无论在哪里进行，最终设备规范（见 6.3）应与试验或样机设备的研究结果一致。本标准所指的灭菌剂是环氧乙烷。

5.2 灭菌剂

如果适用，灭菌剂规范应包括，为保证 EO 在保质期内有效所需要的储存条件。

5.3 杀灭微生物的有效性

若使用的环氧乙烷超出公认的成分范围或使用新的稀释物，应开发杀灭微生物有效性的数据。

注：环氧乙烷对微生物的灭活性能已在文献中有全面记载，该文献提供了过程变量影响微生物灭活的知识。

本标准不要求参考此类微生物灭活的综合性研究。

5.4 材料影响

环氧乙烷对制造医疗器械的大多数材料的影响已有全面记载，这些文件对使用环氧乙烷灭菌的医疗器械设计和开发是有价值的。本标准不要求进行环氧乙烷对材料性能影

响的具体研究，但要求进行环氧乙烷对产品性能影响的研究（见第7章）。

5.5 安全和环境

5.5.1 环氧乙烷及其稀释物(如有)应提供化学品安全技术说明书(MSDS)或类似的安全信息。应规定保护人员安全和健康的必要措施。

5.5.2 应评估灭菌过程对环境的潜在影响，并规定保护环境的措施。应将包括潜在影响和控制措施的评估形成文件。

5.5.3 对于环氧乙烷及其稀释物以及任何副产物的排放和处理，环氧乙烷使用者应符合国家和地方的法规要求。

6. 过程和设备特征

6.1 通则

6.1.1 本章节的目的是定义所必需的整个灭菌过程，与能使灭菌过程安全运行且能再现的设备。

6.1.2 如果已有用于灭菌产品的过程，这一活动不是必需的。然而，应对灭菌过程和设备进行评审，以确保在6.2和6.3所定义的变量已包含在日常生产的过程规范中。

6.2 过程特征

6.2.1 过程特征，至少应包含：

- a) 识别环氧乙烷灭菌过程所必需的阶段；
- b) 识别每个阶段的过程变量
- c) 将过程变量并形成文件

注：在产品定义(见7)时开发的数据可能影响灭菌过程特征

6.2.2 灭菌过程的阶段包括：

- a) 预处理(如采用)
- b) 灭菌周期
- c) 解析(若采用)

6.2.3 预处理(若采用)的过程变量应至少包括：

- a) 时间
- b) 温度
- c) 湿度
- d) 转移时间

6.2.4 灭菌周期的过程变量包括：

- a) 暴露时间
- b) 温度
- c) 湿度
- d) 环氧乙烷浓度
- e) 压力

6.2.5 解析(若采用)的过程变量应至少包括：

- a) 时间
- b) 温度

注：只有在解析被视为协助确保灭菌过程杀灭微生物效果时，上述参数才被视为过程变量(见 AAMI TIR16:2009, 5.1.3.3 条)。

6.3 设备特征

6.3.1 应开发所用设备的规范并形成文件。规范应包括：

- a) 预处理区(若采用)
- b) 灭菌器
- c) 解析区(若采用)

注：一些设备设计因素可能受国家或地区法规要求和标准的影响。

6.3.2 规范应至少包括：

- a) 设备和附件的描述，包括组成材料；
- b) 灭菌剂进入柜室的方式的描述；
- c) 其他气体，包括蒸汽，进入柜室的方式的描述；
- d) 对监测、控制和记录灭菌过程的仪器的描述，包括传感器特征和位置；
- e) 灭菌设备能识别的故障；
- f) 安全特性，包括用于人员安全和环境保护的特性；
- g) 安装要求，包括必需的供给服务和排放控制要求；

6.3.3 应按质量体系要素的要求准备和确认用于过程控制和/或监测的软件，提供书面证据证明软件符合其设计规范。

注：详细信息见 **GBT19003**

6.3.4 应确定和规定监测和控制过程变量的方法。

6.3.5 应提供方法，以确保控制功能的故障不会导致过程参数记录失效，避免无效过程显示为有效过程。

注：可以通过使用独立的控制和监测系统，或控制和监测系统之间的相互检查，以识别偏差并显示故障。

7. 产品定义

7.1 通则

7.1.1 本章节的目的是对需灭菌的产品进行定义，包括灭菌前产品微生物特性，产品包装和灭菌前的状态。

7.1.2 在引入新的或更改的产品、包装或装载方式之前，应进行产品定义。与之前已确认的产品、包装或装载方式的等效证明（参考灭菌过程挑战性），应被认为满足产品定义的要求。该等效证明应形成文件。

7.1.3 产品的设计应允许排除空气，如适用，应允许灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透，以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.4 包装的设计应允许排除空气，灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透，以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.5 产品装载方式的设计应允许排除空气，灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透，以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.6 应证明规定的灭菌过程对产品最难灭菌部位的灭菌是有效的，这可以通过进行过程定义和新产品确认来获得；或通过已确认产品的等效性证明；或用内部过程挑战装置（iPCD）通过规定的灭菌过程来证明能满足产品 SAL 的要求（见 8.6）；

7.2 产品安全、质量和性能

7.2.1 应确认在对产品/包装具有最大挑战性的过程参数下,在经过规定的灭菌过程后,产品及其包装的安全、质量和性能符合规定的要求。应考虑过程参数公差的影响。

注:YY/T 0316 中的设计控制为一个方面。

7.2.2 若允许多次灭菌周期,应评价此类处理对产品和包装的影响。

7.2.3 宜按照适用的 GB/T16886 系列标准确定暴露于灭菌过程后产品的生物学安全性

7.2.4 应建立降低环氧乙烷残留量的方法,已灭菌产品宜符合 GB/T6886.7 的要求;

7.3 微生物特性

7.3.1 应规定和保持一个体系,确保用于灭菌的产品的微生物特性和清洁度处于受控状态,且不会降低灭菌过程的有效性。

注:环氧乙烷灭菌过程不能消除细菌内毒素,药典中提供了细菌内毒素试验的指南。

7.3.2 对于一次性使用医疗器械,应在规定时间间隔内进行生物负载的估计,宜参考 GB/T19973.1。对于可重复使用医疗器械,应对规定的清洗过程和消毒过程(如适用)的有效性进行评估;

注:YY/T 0802 给出了可重复灭菌器械的再处理需提供信息的要求。ISO15883 系列标准给出了清洗和消毒过程有效性评价的信息。

7.4 文件

医疗器械制造商应将产品定义的结果形成文件。

8. 过程定义

8.1 本章节的目的是在灭菌确认期间,为已定义产品的灭菌提供一个过程规范。

8.2 应建立适用于规定产品的灭菌过程。规定产品包含新的或更改的产品、包装或装载方式。

8.3 过程定义的活动应在已经完成安装鉴定和运行鉴定(见 9.1 和 9.2)的灭菌器内进行。

8.4 应有文件和记录支持过程特征(见 6.2)中规定的过程参数相关过程变量的有效性。

8.5 应确定周期的灭活率,可以使用附录 A 或 B 描述的方法,或使用经确认的证明能够达到所要求的无菌保证水平(SAL)的替代方法。

8.6 用于建立灭菌过程的生物指示物应:

- a) 符合 GB 18281.2:2006 中条款 5 和 9.5 的要求;
- b) 至少与待灭菌产品的生物负载具有相同的环氧乙烷抗力;
- c) 放置于适当的过程挑战装置(PCD)内

应确定用于过程定义、确认和常规监测和控制的过程挑战装置(PCD)的适用性;过程挑战装置(PCD)对灭菌过程的挑战应大于等于产品中最难灭菌位置的自然生物负载所带来的挑战。

注:生物指示物选择、使用和结果解释参考 GB/T19972。

8.7 用于灭菌过程定义所使用的商用生物指示物应符合 8.6 和 GB 18282.1 所有适用条款的要求。

8.8 若灭菌过程定义中使用化学指示物,则应符合 GB 18282.1 的要求。

化学指示物不应作为建立灭菌过程的唯一方式,也不应被当做达到规定的无菌保证水平(SAL)的指标。

8.9 若在灭菌过程定义中进行无菌检查,宜符合 GB/T19973.2 的要求。

9 确认

9.1 通则

9.1.1 确认的目的在于证明过程定义(见第8章)中建立的灭菌过程可以有效地,可再现地对灭菌装载中的产品实施灭菌。确认由多个确定的阶段组成:安装鉴定(IQ),运行鉴定(OQ)和性能鉴定(PQ)。测试应在确认程序和/或方案经批准后开始进行。

9.1.2 安装鉴定应证明灭菌设备及其辅助设施已按照其规范提供和安装。

9.1.3 运行鉴定应证明设备能满足设计规范的性能要求。

9.1.4 性能鉴定应使用产品以证明设备能持续按照预定的接受准则运行,灭菌过程能够使产品无菌,并满足规定的要求。

对于用于灭菌过程的,指定的设备可以只实施一次安装鉴定和运行鉴定。每一个需确认的新产品和/或过程都应进行性能鉴定,以证明灭菌过程符合规定的接受准则,及保证产品无菌保证水平(SAL)的能力。

9.2 安装鉴定(IQ)

9.2.1 设备

9.2.1.1 用于灭菌过程的设备,包括任何辅助设施,应符合设计规范。

9.2.1.2 灭菌设备应符合适用的安全标准。

9.2.1.3 应规定设备的操作程序。这些操作规范应包含但不限于:

- a) 逐步的操作说明;
- b) 故障状况,故障指示方式和处理措施;
- c) 维护和校准说明,和
- d) 技术支持联系方式。

9.2.2 安装鉴定

9.2.2.1 设备及所有相关联的供给服务的安装应符合建筑和工程图纸;安装应满足相关的国家、地区和地方法规的要求。

9.2.2.2 安装说明应形成文件,并应包括与人员健康和安全相关的说明。

9.2.2.3 应规定环氧乙烷安全贮存的条件,以确保其质量和组分保持在规范要求内。

9.2.2.4 实施安装鉴定前,应确认在安装鉴定期间使用的仪表的校准状态。

9.2.2.5 安装鉴定期间,安装设备、水暖及其附属设备的图纸应已完成。

9.2.2.6 应评估安装鉴定期间系统变更对设计和过程规范的影响,并记录在设计历史文档中。

9.3 运行鉴定(OQ)

9.3.1 在运行鉴定之前,应确定所有用于监测、控制、指示或记录灭菌过程的仪器(包括测试仪器)处于校准状态(见4.3.3)。

9.3.2 运行鉴定应证明安装的设备能满足其运行规范。

9.4 性能鉴定(PQ)

9.4.1 通则

9.4.1.1 性能鉴定由微生物性能鉴定和物理性能鉴定组成,在用于灭菌产品的设备中实施。

9.4.1.2 引入新的或改造过的产品、包装、装载方式、设备或过程参数时,应进行性能鉴定,除非证明其与之前已确认的产品、包装、装载方式、设备或过程的组合等效。等效证明应形成文件。(见7.1.2,7.1.6和12.5)

9.4.1.3 性能鉴定应使用相对常规灭菌有代表性的产品或材料,以证明设备的持续运行符合接受准则,灭菌后的产品达到预期无菌保证水平(SAL)。

9.4.1.4 应规定用于灭菌过程的产品提供形式,包括产品的装载方式

注：若确认过程中使用了可销售产品，7.2 条款提供了涉及给患者使用的产品质量的信息，11.4 条款提供了涉及无菌产品放行的设备的信息。

9.4.1.5 用于性能鉴定的装载应能代表常规灭菌的装载，并应根据最具挑战性的常规装载进行定义。

9.4.1.6 对于显著不同的装载方式，应评价不同装载方式对灭菌过程的影响程度；应证明在一个周期内灭菌的所有产品能达到所需的无菌保证水平（SAL）。

9.4.1.7 若使用产品外的其他材料，应证明该材料对灭菌过程挑战性至少与产品一样。

9.4.1.8 若装载被重复使用于确认周期，各暴露之间应对装载进行解析，以满足针对工人安全的法规，并确保装载中的环氧乙烷残留在不会影响下一次的微生物性能鉴定研究中的微生物挑战。

9.4.1.9 若性能鉴定使用了化学指示物，化学指示物应符合 GB18282.1，应结合微生物和物理监测使用。

9.4.1.10 用于性能鉴定的生物指示剂应符合 GB18281.1 和 GB18281.2 条款 5 和 9.5 的要求，或符合有其他类似要求的标准。

9.4.2 性能鉴定——微生物

9.4.2.1 微生物性能鉴定 (MPQ) 应证明灭菌过程的应用能满足规定的无菌要求，该鉴定应在生产灭菌器内进行，使用设定的过程参数，该过程参数与规定的灭菌过程参数相比具有较低的杀灭性。

9.4.2.2 微生物性能鉴定应确定产品/装载组合在生产灭菌器中的设定过程的有效性。

9.4.2.3 确定灭菌周期的杀灭率，应使用附录 A 或 B 描述的方法，或使用经确认的证明能够达到所要求的无菌保证水平（SAL）的替代方法。

9.4.2.4 若过程定义是在开发灭菌器内确定的，则微生物性能鉴定应在生产灭菌器内运行至少三个部分周期或半周期，以确定来自开发灭菌器的数据。。

9.4.2.5 若采用半周期过度杀灭法 (见 B.1.2 a)，那么，半周期运行中应不存在阳性的内部过程挑战装置 (iPCD)。

若已经证明用于日常加工的外部过程挑战装置 (ePCD) 比提供‘最坏状况挑战’的内部过程挑战装置 (iPCD) 有更高的抗力，半周期时出现阳性的外部过程挑战装置 (ePCD) 是可以接受的。内部过程挑战装置 (iPCD) 应是全部阴性的。

9.4.2.6 如果采用过度杀灭周期算法 (见 b.1.2) 或 BI/生物负载法 (见附录 A)，允许有阳性的内部过程挑战装置 (iPCD) 存在，但计算得出的无菌保证水平 (SAL) 应满足规定值 (见 GB/T19972)。

9.4.3 性能鉴定——物理

9.4.3.1 物理性能鉴定应证明：

a) 整个装载都满足拟定的常规过程规范规定的接受准则。

b) 过程再现性

应包括至少三次连续的，有计划的鉴定运行，这些运行应满足所有规定的接受准则。物理性能鉴定可在微生物性能鉴定过程中进行。若微生物性能鉴定与至少三次物理性能鉴定结合进行，那么物理性能鉴定中应至少增加一次使用全灭菌过程规范运行的运行。

若故障原因与正在确认的过程有效性因素无关，则可记录为与过程性能无关，不需要进行额外的连续三次成功的运行。此类故障类型包括但不限于电力中断、其它服务缺失、或外部监测设备失效。

9.4.3.2 物理性能鉴定应确定如下过程：

- a) 应建立进入灭菌过程的产品的最低温度和/或达到最低温度的所需条件；
- b) 应建立在规定的预处理时间(若采用)结束时，灭菌装载在规定的温度和湿度范围；
- c) 预处理(若采用)结束至灭菌周期开始之间规定的最大时间间隔是合适的；
- d) 在设定的处理时间（若采用）结束时，灭菌装载在规定的温度和湿度应范围内；
- e) 如果采用参数放行，应记录柜室的湿度；
- f) 气态环氧乙烷已进入灭菌柜；
- g) 压力上升和环氧乙烷重量或环氧乙烷浓度（见 9.5.4f)在规定的范围内。如采用参数放行，见 9.5.5 b)；
- h) 在灭菌周期中，灭菌柜的温度、湿度（若记录）和适用的其它过程参数在灭菌过程规范的规定范围内；
- i) 在暴露期间，产品装载温度在规定的范围内；
- j) 在解析期间(若采用)，灭菌装载温度在规定的范围内。

9.5 确认的审核和批准

9.5.1 本章的目的是审核确认数据并形成文件，与批准的灭菌过程方案相对比，以确定其可接受性，并批准过程规范。

9.5.2 在产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中收集或产生的信息，包括生物指示物的培养结果，应记录并审核其可接受性，并应记录审核的结果。

9.5.3 应编制确认报告，报告应由指定的负责人进行审核与批准。

9.5.4 确认报告应描述或引用该环氧乙烷灭菌过程相关的具体的已确认的产品、规定的装载方式和形成文件的规范。确认报告应说明：

注：实际操作中，速率可以通过达到指定压力变化所需时间（含公差）来确定。

a) 进入灭菌过程的产品的最低温度和/或达到最低温度的所需条件

b) 预处理（若采用）：

- 1) 在预处理柜/预处理区内的时间，预处理柜/预处理区的温度和湿度；
- 2) 灭菌装载的温度和湿度；
- 3) 装载移出预处理区至灭菌周期开始之间的最大时间间隔。

c) 真空度和真空速率（若采用）：

- 1) 真空保持时间。

注：真空速率一般通过最短真空时间、最长真空时间或真空时间的允许范围来规定，而不规定每次真空的时间。

d) 惰性气体换气（若采用）：

- 1) 与惰性气体/蒸汽相关的压力(ΔP 或最终压力)和压力变化速率（ ΔP /时间）；
- 2) 真空深度（ ΔP 或最终压力)和真空速率（ ΔP /时间）；
- 3) 重复的次数和各次间的变化。

e) 处理和/或湿度保持阶段（若采用）：

- 1) 压力和/或真空速率，或相对湿度水平(其中任何一种，被控制和监测即可)；
- 2) 蒸汽脉冲/真空的次数；
- 3) 时间；
- 4) 柜室温度；
- 5) 处理结束时的灭菌装载的温度和湿度。

f) 环氧乙烷注入与暴露:

- 1) 环氧乙烷注入压力上升 (ΔP), 环氧乙烷注入的时间和最终压力。
- 2) 通过压力升高和下列方法之一, 提供气态环氧乙烷已进灭菌柜的证据:
 - i) 所用环氧乙烷质量;
 - ii) 直接测定灭菌柜内环氧乙烷浓度;
 - iii) 所用环氧乙烷体积;
- 3) 灭菌柜内温度。
- 4) 暴露时间。
- 5) 灭菌装载的温度。
- 6) 作用过程中灭菌柜内气体循环系统(若采用)运转正常的指示。

g) 暴露后换气(若采用):

- 1) 真空深度 (ΔP 或最终压力)和真空速率 (ΔP /时间);
- 2) 与惰性气体/空气/蒸汽相关的压力 (ΔP 或最终压力)和速率 (ΔP /时间);
- 3) 重复的次数和各次间的变化。

h) 解析(若采用):

- 1) 柜室内和/或房间内的时间和温度;
- 2) 柜室内和/或房间内的压力变化;
- 3) 空气或其他气体的换气次数;
- 4) 灭菌装载的温度。

9.5.5 若采用参数放行, 确认报告还应规定:

- a)** 在处理过程中直接测定的灭菌柜内湿度值和公差;
- b)** 直接分析测定柜内环氧乙烷浓度值以及公差, 用于建立日常加工的过程规范。规定的采样时间间隔, 应充分验证在整个暴露期间所需的条件;
- c)** 柜室温度; 从灭菌柜中两个分开的位置记录。

9.5.6 应确定过程规范, 包括过程参数及其公差, 使日常加工能满足确认期间产生的记录。该过程规范也应包括用于特定的灭菌装载所对应的灭菌过程接受准则。

10 常规监测和控制

10.1 常规监测和控制是为了证明, 经确认和规定的灭菌过程已被实施于产品上。

10.2 应记录并保存每一灭菌周期的数据, 以证明满足灭菌过程规范。这些数据至少应包括下列内容:

- a) 进入灭菌过程的产品最低温度和/或使产品达到要求的所需条件;
- b) 在规定的位置监测和记录预处理区(若采用)的温度和湿度;
- c) 每一灭菌装载预处理开始时间和移出预处理区(若采用)的时间;
- d) 灭菌装载移出预处理区(若采用)至灭菌周期开始的间隔时间;
- e) 处理和/或保湿阶段的柜室湿度, 通过压力、压力上升和/或直接监测获得;
- f) 处理时间;
- g) 环氧乙烷注入和气体暴露期间, 柜内气体循环系统(若采用)正常运作的指示;
- h) 在整个灭菌周期, 灭菌柜内的温度和压力;
- i) 若压力作为主要的控制措施, 对次要措施的要求仅是证实环氧乙烷进入柜室, 应采用至少一个下列措施:
 - 1) 所用环氧乙烷质量(见 D.10.2 i);

- 2) 直接测定灭菌柜内环氧乙烷浓度;
 - 3) 所用环氧乙烷体积;
- j) 环氧乙烷注入时间;

k) 惰性气体注入(若采用);

l) 暴露时间;

m) 灭菌柜真空所需要的时间;

n) 暴露后换气的的时间和压力变化;

o) 解析阶段的时间、温度、压力变化(如有)。

10.3 若常规监测中使用生物指示物,应符合 8.6 和 8.7 的要求。

如果用于常规放行的过程挑战装置(PCD)与用于微生物性能鉴定的过程挑战装置(PCD)不同,用于常规放行的过程挑战装置(PCD)对于灭菌过程的抗力应不低于用于微生物性能鉴定的过程挑战装置(PCD)。

10.4 若常规监测中使用化学指示物,应符合 8.8 的要求;

化学指示物不能代替生物指示物用于产品的放行,或被用作装载参数放行的依据;

10.5 若采用参数放行,应记录和保存下列额外数据:

a) 在整个灭菌周期,至少从两个位置测定柜内温度;

b) 在处理阶段,直接测定柜内湿度;

c) 按规定时间间隔,通过直接分析灭菌柜内的气体确定环氧乙烷浓度,充分验证在整个暴露期间所需的条件。

11. 产品的灭菌放行

11.1 特定灭菌装载灭菌过程合格的准则应形成文件。这些准则应包括:

- a) 确定常规处理过程记录的数据符合灭菌过程规范要求;
- b) 确定全部生物指示物的测试无微生物生长(若采用)。

注:产品进入销售渠道前,装载灭菌的放行可能对其他试验的结果做出要求(如,环氧乙烷残留量、内毒素、物理试验等)。

11.2 如果过程不能满足上述全部要求,应调查原因;如果设备经过了维修或调试,再次灭菌前应进行必要的鉴定。

11.3 若 11.1 规定的一条或多条合格准则未满足,则认为产品不合格,并进行处理,宜参照 YY/T0287 适用的条款。如果有阳性的生物指示物出现,产品的无菌检验不能作为产品放行的依据。应按文件化的程序来处置不合格品。

11.4 如果在确认研究中使用了可销售的产品,应在开始确认活动前生成销售品的放行要求。重要的是对重复暴露在确认/灭菌过程下,对产品、包装功能、残留 EO 和/或放行前的反应物所产生的影响进行评价。

如果在微生物性能鉴定研究中使用了可销售产品,应建立程序以保证产品经过了整个暴露的灭菌过程(一个全周期),并应在放行到市场之前,对产品的接受进行正式的评审。

注:附录 E 给出了单一放行指南。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通则

12.1.1 用于确保灭菌状态(见 7.3.1)的系统,应证明其持续有效。

12.1.2 应定期按 4.3.3 的要求验证用于控制和监测灭菌过程的仪器的精确性和可靠性。

12.2 设备维护

12.2.1 应按文件化程序的要求对设备的维护建立计划并实施。所有的程序应遵循制造商的建议以及适用的国家、地区或地方法规要求。

12.2.2 全部规定的维护工作顺利完成并记录后，设备才可用于处理产品。

12.2.3 应保留维护记录（见 4.1.2）

12.2.4 应在规定的时间间隔内由专人对维护计划、维护程序和维护记录进行审核，审核的结果应形成文件。

12.3 再鉴定

12.3.1 应每年评审安装鉴定, 运行鉴定, 性能鉴定和随后已完成的再鉴定, 以确定必要的再鉴定的范围。应包括是否需要通过微生物研究重新确定产品无菌保证水平 (SAL) 的评估。应记录评审结果, 包括所做决定的理由。

12.3.2 应按照规定接受准则和文件化的程序, 在规定的间隔对规定设备上运行的灭菌过程进行再鉴定。该时间间隔应予以说明。

12.3.3 若再鉴定表明灭菌过程可能不再能达到要求产品无菌保证水平 (SAL), 应调查原因, 并开展纠正措施和/或预防措施。作为调查的一部分, 应考虑此前已灭菌的装载是否按设定的灭菌过程达到规定的无菌保证水平 (SAL), 并对其是否适合使用进行风险评估。如果调查表明不再能达到规定的无菌保证水平 (SAL), 应重新进行微生物性能鉴定和物理性能鉴定以重新建立规定的无菌保证水平 (SAL)。调查及随后的活动应记录。

12.3.4 应保留再鉴定数据、报告和相应纠正措施 (如需) 的审核记录。

12.4 变更评估

12.4.1 应评估生产作业、产品、灭菌设备和/或灭菌过程的变更对灭菌过程有效性的影响。

12.4.2 当产品的生物负载发生变更时, 应重新证实内部和/或外部过程挑战装置 (PCD) 的适当性 (见 8.6, 10.3);

12.4.3 应对变更后的装载和装载方式的适当性进行重新评价, 应按 4.1.2 的要求记录重新评价的结果。

12.4.4 每当灭菌过程、灭菌设备或产品发生变更, 可能改变过程有效性时, 应评审合格灭菌过程 (见 8.2)。

12.4.5 确定过程定义、安装鉴定、运行鉴定或性能鉴定的实施范围时, 应考虑变更的程度。

12.4.6 评估的结果, 包括所作决定的原理应形成文件。

12.5 等效评价

12.5.1 过程等效

经过安装鉴定和运行鉴定, 能执行一样的过程参数的灭菌设备也应被认为是合格的:

a) 与原始柜室同样的方式; 或

b) 由生产柜室来控制, 用减弱的微生物性能鉴定证明能提供规定的微生物杀死力水平的, 用物理性能鉴定来证明装载温度和湿度的均匀性。应记录减弱鉴定的原理并形成文件。

应确定不同地理位置对产品或装载特性的影响。

12.5.2 产品

如果一个产品与已确认的产品或内部过程挑战装置 (iPCD) 相比, 灭菌挑战性相同或更低, 该产品可以增加至已确认的过程。应作技术审核来比较待加产品与已确认的产品或用于确认已有灭菌过程的过程挑战装置 (PCD)。技术审核的结果, 包括所做决定的原理应形成文件。产品仍需要满足 7.2 的要求。

附录 A

(规范性附录)

灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法

A. 1 通则

A. 1.1 本方法结合了生物指示物对给定周期的抗力和生物负载菌量与抗力方面的知识以建立周期参数（暴露时间）。

使用本方法要求证明产品的生物负载水平在一定期限内保持相对稳定以及生物负载的抗力小于或等于生物指示物的抗力。

通过运行暴露时间递增的周期和确定周期的杀灭率（灭活率）证明生物指示物的抗力。从此杀灭率和生物负载的菌量以及相对抗力方面的知识建立作用时间，从而预测 SAL。应注意，包装和 PCD 的 E0 残留的影响。

本方法的指南见 GB/T19972

A. 1.2 确认研究中用于生物指示物复活的条件，包括培养时间，应予以确定并形成文件。培养时间应考虑暴露于环氧乙烷的芽孢延迟生长的可能性。参见 GB/T19972 有关生物指标孵化时间的其他信息

A. 1.3 经过时间递增的多次环氧乙烷暴露后，或将微生物数量递增的多个生物指示物暴露于环氧乙烷，其他参数保持不变，使用以下方法之一可确定过程的杀灭率：

- a) 直接计数；
- b) 部分阴性法
- c) 以上 a) 和 b) 的组合方法

注：部分阴性法采用在多次短时气体暴露时长后 PCD 复活测试中生长/无生长数据，或测定单次短时暴露于 E0 的多个递增的微生物的数量。

A. 2 程序

进一步指南见 GB/T19972

附录 B

(规范性附录)

灭菌过程致死率保守性确定方法——过度杀灭法

B.1 通则

B.1.1 本过程定义的方法是基于参考微生物的灭活，已得到广泛使用(见 GB18281.2)。采用本方法确认的灭菌过程通常具有保守性，所用的处理可能超过了达到规定的无菌要求所需的处理水平。

本方法的指南见GB/T19972

B.1.2 保守性过程定义需采用以下方法a)或b)之一：

a) 半周期法：总共运行三次连续的试验，结果为生物指示物（菌量不少于 10^6 当可行时，置于过程挑战装置(PCD)内)全部灭活，以确认最小暴露时间。规定的暴露时间应至少为此最小时间的两倍。同时应运行有存活微生物的短时周期，以证明对暴露于环氧乙烷气体的生物指示物的复活技术的充分性。

注，这个短时周期也可用于证明 BI、PCD 和产品生物负载的相对抗性。

b)周期算法：使用 A1.3 描述的方法之一，设定生物指示物降低至少 12 芽孢对数下降值 (SLR) 的常规处理参数。根据所用的方法确定周期的次数

B.1.3 确认研究中用于生物指示物复活的条件，包括培养时间，应予以确定并形成文件。培养时间应考虑暴露于环氧乙烷的芽孢延迟生长的可能性。关于生物指示物的培养时间的进一步指导可以在GB/T19972 中找到。有关BI的培养时间在GB/T19972 中有进一步指南。

B.1.4 产品生物负载的抗性应小于等于生物指示物的抗性，通过产品生物负载的总灭活时间小于产品BI（内部PCD）的总灭活时间来显示。

B.2 程序

B.2.1 通过将生物指示物放置于产品中，或将适当的参考微生物接种于于产品中最难达到灭菌条件的位置，含有已知数量和已知对环氧乙烷抗性微生物的过程挑战装置可创建对灭菌过程的挑战。若过程挑战位置不是最难灭菌的位置，应建立其与最难灭菌位置的关系。

B.2.2 使用被证明对灭菌工艺的抗力与代表的产品一致或更强的过程挑战装置可以满足要求。必须注意包装和移除PCD内灭菌剂带来的影响。

B.2.3 将过程挑战装置放置于产品中或产品上的合适位置（根据 B2.1 与 B2.2）。

B.2.4 将被灭菌装载暴露于比规定的灭菌过程的具有较低杀灭性的环氧乙烷条件下。

B.2.5 对于循环计算方法，若根据A1.3 确认了已知微生物数量的灭活，考虑所需的SAL，使用外推法计算一个微生物存活的给定概率，确定灭菌过程处理的程度。

附录 C

(资料性附录)

温度传感器、湿度传感器和生物指示物数量

C.1 温度传感器

OQ 过程中,每 2.5m^3 推荐使用一个传感器,建立房间或柜室热分布图,以获得潜在的热点位置和冷点位置。因此,监测宜包含多个层面以及柜门附近位置。

对于 PQ,每立方米产品体积使用 1 个温度传感器。传感器数量至少为 3 个。计算的结果宜四舍五入到较大的数。

表 C.1 为确定温度传感器的数量提供了指南。

表 C.1 温度传感器推荐的最少数量举例

体积 m^3	OQ 所需数量 (可用柜室/房间体积)			PQ 所需数量 (产品装载体积)		
	预处理	处理/ 灭菌	解析	预处理	处理/ 灭菌	解析
≤ 1	3			3		
10	4			10		
15	6			15		
20	8			20		
25	10			25		
30	12			30		
35	14			35		
40	16			40		
50	20			50		
100	40			100		

例, OQ 时, 可用柜室体积 70m^3 的预处理间的传感器数: $70/2.5 = 28$

例, PQ 时, 2m^3 产品装载体积: $2/1 = 2$, 但传感器数量至少为 3 个。

C.2 湿度传感器

每 2.5m^3 推荐使用一个传感器, 建立区域或产品湿度分布图, 以获得潜在的湿度差异。传感器数量至少为 2 个。计算的结果宜取较大的数。

对于 PQ, 湿度传感器宜放在装载内的包装内。这可以通过把传感器放在无菌屏障系统内或单位包装中来达到。

表 C.2 为确定湿度传感器的数量提供了指南。

体积 m ³	IQ/OQ 所需数量 (可用柜室/房间体积)			PQ 所需数量 (产品负载体积)		
	预处理	处理/灭菌	解析	预处理	处理/灭菌	解析
1	2		不适用	2		不适用
10	4			4		
15	6			6		
20	8			8		
25	10			10		
30	12			12		
35	14			14		
40	16			16		
50	20			20		
100	40			40		

例 1, OQ 时, 6 m^3 可用柜室体积: $6/2, 5 = 2.4$, 但传感器数量至少为 3 个。

例 2, PQ 时, 60 m^3 产品装载体积: $60/2, 5 = 24$, 至少使用 24 个湿度传感器。

C.3 生物指示物 BI

BI/PCD 最少使用量如下:

a) MPQ 时, 产品装载体积不超过 10 m^3 的, 使用 3 个 BI/ m^3 , 但至少用 5 个 BI。

b) MPQ 时, 产品装载体积超过 10 m^3 的, 对超过部分增加 1 个 BI/ m^3 。

对于常规控制, 生物指示物数量为微生物性能鉴定时的一半, 但最多是 30 个。计算的结果宜四舍五入到较大的数。

表 C.3 为确定 BI/PCD 的数量提供了指南。

BI/PCD 实际使用量取决于:

- 选择的微生物验证的方法(见附录 A 或附录 B)
- 产品体积
- 柜室类型(研发型还是生产型)

表 C.3 BI/PCD 推荐最小数量示例

产品装载体积 m ³	微生物性能鉴定	常规控制(若采用)
1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	30
100	120	30

当应用 Stumbo-Murphy-Cochran (SMC) 流程和过度杀灭循环计算途径时, BI/PCD 是按灭菌产品体积计算的。当应用这个流程时, 至少用 10 个 BI/PCD, 见参考资料 38。

例 1, 3m^3 产品装载体积: $3 \times 3 = 9$ 。MPQ 时, BI/PCD 至少使用 9 个。常规控制: $9/2 = 4.5$, BI 数量至少为 5 个

例 2, 18m^3 产品装载体积: $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$, MPQ 时, 至少用 38 个 BI。常规控制: $38/2 = 19$, BI 数量至少为 19 个。

附录 D

(资料性附录)

关于规范性要求的适用指南

本附录中给出的指南不是用于评估是否符合本标准的清单。本指南旨在通过提供解释和可接受的方法来帮助实现对本标准的统一理解和实施，以实现符合规定的要求。可以使用指南中给出的方法以外的方法，只要其性能符合本标准要求。

注：为便于参考，本附录中的条款编号与本标准的规范部分的编号相对应。

D.1 范围

无指南提供

D.2 规范性引用文件

只有在本标准的规范部分中引用时，规范性引用文件中给出的要求才被包含于本标准的要求内；可以引用完整的标准，也可以限于特定的条款；引用条款时，引用的标准应该注明日期。

D.3 术语和定义

无指南提供。

D.4 质量管理体系

注：由 YY/T0287 的范围侧重于医疗设备制造商，因此医疗保健机构可以使用适用于其组织的其他质量管理标准。

D.4.1 文件

参见 YY/T0287。

D.4.2 管理职责

D.4.2.1 YY/T0287-2017:中的 5.5 条款规定了职责和权限的要求，6.2 条款规定了人力资源的要求。YY/T0287 的管理职责涉及到管理承诺，顾客焦点，质量方针，策划，职责、权限与沟通，及管理评审。每个组织宜建立规定培训要求的程序，以确保所有人员都能胜任他们的职责。

D.4.2.2 灭菌过程的开发、确认和常规控制需要多方参与，每一方对某些要素负责。为满足本标准的要求，各自职责明确的流程是十分重要的；如果由承包商来完成某些项目，这尤其重要。

无论灭菌过程的哪个要素被外部承包，需注意，确认、灭菌产品的放行和分发到市场仍是医疗器械制造商的职责。当医疗机构将可重复使用医疗器械的灭菌过程外包时，灭菌产品的确认和放行是医疗机构的职责。

更多指南参见 ISO14937:2009, E.4.2.2

D.4.3 产品实现

注：YY/T0287 中，产品实现的要求与产品生命周期有关，产品生命周期包含确定顾客需求、设计开发、采购、过程控制和监视和测量器械的校验。

D.4.3.1 YY/T0287-2017 中的 7.4 条款规定了采购的要求。需特别注意，YY/T0287-2017 中的 7.4 条款中关于产品的验证要求适用于产品和服务，如果其影响过程质量并来自组织以外。

医疗保健机构的采购程序宜确保可重复使用的医疗器械附有 YY/T 0802 中规定的经确认的清洗、消毒、灭菌和解析的说明书。宜核实医疗保健机构可以执行规定的清洁、消毒、灭菌和解析程序。

D.4.3.2 在 ISO13485:2003 的 7.5.3 中规定了标识和可追溯性的要求;

对那些不完全符合 YY/T 0287 的机构,如医疗保健机构,产品标识和可追溯性维护的程序宜包括灭菌前每一物品或包装批控制标识卡的标识,该标识卡包括以下信息:

- a) 灭菌器的标识符或代码;
- b) 灭菌日期
- c) 周期编号(如,当天运行的周期或灭菌柜一共运行的周期)
- d) 组装包裹人员的身份

包含组装包裹人员的身份,可使出现问题时调查得以更加深入。当发生召回事件,批标识信息可使工作人员重新找回在特定周期中灭菌的产品,并追踪问题的根源。

D.4.3.3 ISO 13485:2003 中的 7.6 条规定了监测和测量装置的校验要求。

D.4.4 测量、分析和改进——不合格产品的控制

ISO 13485:2003 中的 8.3 和 8.5.2 条分别规定了不合格品的控制和纠正措施的要求。

D.5 灭菌剂特性

D.5.1 通则

无指南提供。

D.5.2 灭菌剂

环氧乙烷是高穿透性气体,可渗透绝大多数包装材料和高分子材料。普遍认可的组成包括纯环氧乙烷以及环氧乙烷与二氧化碳或氮气的混合物。

注:对环氧乙烷与二氧化碳、氮气或其他惰性气体的混合物,环氧乙烷分子进入聚合材料的扩散速率可能会受灭菌剂中环氧乙烷分子体积百分比的影响,这样可能导致需要更长环氧乙烷暴露时间来达到希望的芽孢对数下降值(SLR)。

环氧乙烷的储存条件和有效期宜符合环氧乙烷生产商的建议和所有适用的法规。对于可能存在分层问题的预混合气体,这一点尤其重要。。

D.5.3 杀灭微生物效果

无指南提供。

D.5.4 材料影响

无指南提供。

D.5.5 安全和环境

D.5.5.1 环氧乙烷有毒、易燃、易爆,因此,在处理和使用时宜特别注意。其爆炸极限是空气中体积占比 2.6%~100%。

实际可行时,整个环氧乙烷灭菌周期都宜在不可燃区域内运行,以最大限度地降低爆炸风险。。这需要在引入 EO 气体之前,将空气从腔室中除去。对于 100% EO 灭菌过程,可以通过抽一次深真空或抽多次部分真空来实现,每次部分真空之后注入惰性气体,如氮气。这样去除了柜室内的空气,使环氧乙烷能安全地注入柜室。当环氧乙烷暴露阶段结束后,有必要将柜室内的环氧乙烷气体移除,直至其浓度低于 2.6%的爆炸极限。这可以通过多次抽几真空后回填氮气来完成。

使用不可燃的灭菌剂混合物,可通过减少火灾或爆炸的风险来提高安全性。这也容易符合国家特殊设备安全要求。不可燃性的混合由高可燃性环氧乙烷气体与一种或多种惰性气体混合而成。这种混合气体的可燃性可以通过测定灭菌柜内的环氧乙烷、空气、稀释气体(如二氧化碳等)、惰性气体(如氮气)和水蒸气的相对比例来评估。宜注意确保不会发生环氧乙烷混合气体分层,因为这可能会导致安全和质量问题。

环氧乙烷灭菌柜宜安装在专用房间内。对灭菌设备的操作控制宜安装在房间外,使操作者不进入灭菌间就可以设定或调整程序参数。所有来自灭菌器进出区域的气流宜排至室外,并符合相关要

求。

在将产品移出灭菌柜前，宜采取预防措施，以确保操作人员不会处于由于装载排出环氧乙烷而暴露于超过安全极限[时间加权平均容许浓度(PC-TWA)/短时间接触容许浓度(PC-STEL)]的环境里。当使用混合气体灭菌的产品，周期结束后未马上从灭菌柜内移出时，灭菌柜内的环氧乙烷浓度可能导致人员安全问题。

D.5.5.2 环境管理体系的原则可以应用于环氧乙烷灭菌过程。ISO14001 提供了环境管理体系的规定。ISO14040 提供了关于设计生命周期评估研究的指南。

D.5.5.3 废气宜通过环氧乙烷气体处理系统排放，如催化氧化器、湿式酸洗涤器或热氧化器，以符合当地的许可规定或排放管制法律。

选择稀释剂时，宜考虑稀释剂的潜在臭氧消耗以及副产品的处理。。

D.6 过程和设备特征

对于医疗保健机构而言，过程和设备特征通常由灭菌器制造商负责。医疗保健机构的管理宜采取适当的控制措施，以确保设备采购符合国家法规并适用于待灭菌的产品。医疗保健机构的管理宜确保机构有必要的基础设施，来正确地运行灭菌设备并完成医疗器械的有效灭菌。

D.6.1 通则

无指南提供。

D.6.2 过程特征

D.6.2.1 无指南提供。

D.6.2.2 微生物对环氧乙烷失活的抗力受其水分含量的影响。在较低的湿度水平下，低于 30%，有些产品微生物的抗力会随着湿度下降而增加。因此，通常的做法是控制和监测与产品接触的空气湿度，促使微生物的水分含量与周边平衡；对已包装产品，宜考虑到确保过高的相对湿度不会影响的产品性能和产品包装完整性。帮助解决产品湿度问题的方法之一是在确定的温度和湿度条件下对产品进行预处理。这样的预处理可以缩短灭菌周期的。对医疗保健机构，过多的水分含量也可能是由于清洗后未充分干燥造成的。

产品的加热和加湿用于建立 EO 暴露前可重现的产品的温度和水分含量。宜建立在预处理单元/房的最短停留时间的研究，确保灭菌装载中达到规定的条件。宜采取预防措施，避免在灭菌装载上有过多的冷凝水。

尽管在独立的柜室、房间或单元内进行预处理十分普遍，但也可在灭菌柜内。灭菌循环被设计成在处理过程期间，灭菌装载内的温度和湿度能达到需要的范围。为减少过多冷凝的风险，建议在灭菌过程的预处理和处理阶段，装载温度宜维持在过程环境露点温度以上。

PQ 时宜证明预处理结束时灭菌装载内的实际温度和湿度范围。

在适用情况下，需要建立装载从预处理移出到灭菌周期开始的最大间隔时间。一般情况下，转移时间不超过 60 分钟。

a) 当产品未经预处理进入灭菌柜时，要考虑产品和包装中有过多冷凝的可能性。

b) 环氧乙烷及其反应产物的残留可能是有害的。对被灭菌产品的制造商，关注产品中可能出现的残留是非常重要的。温度、停留时间、强制热空气循环、装载特征、产品及其包装材料都会影响解析的效果。当按 ISO10993-7 的要求评估残留水平时，宜考虑设定的值及其公差。解析可以在灭菌柜室内或独立的区域内进行，或二者相结合。对于医疗保健机构，由于接触环氧乙烷的危害，解析通常在灭菌柜而不是在房间内进行。在医疗保健机构，用环氧乙烷灭菌的再加工物品在处理和使用前，宜严格根据医疗器械和灭菌柜室的制造商的建议对产品进行彻底的通风。通风不足的物品或包装会释放环氧乙烷，可能伤害病人和员工。

D.6.2.3 转移时间是指预处理和产品最后进入灭菌柜周期开始期间的每一次转移步骤。

D.6.2.4 以下是灭菌周期中可以包括的阶段列表，以及每个阶段可能考虑的性能因素：

a) 空气去除

1) 真空深度(ΔP 或最终压力)和真空的速率(ΔP /时间)

b) 柜室泄漏试验(对负压循环于真空状态下进行，或对正压循环于真空和正压状态下进行)，如适用：

1) 稳定期限和/或保持时间；

2) 压力变化。

- c) 惰性气体加入(若采用)
 - 1) 压力(ΔP 或最终压力)和加入惰性气体的压力变化速率(ΔP /时间)。
 - d) 处理(若使用)
 - 1) 处理阶段, 压力上升或相对湿度, 以及蒸汽注入的压力变化速率(ΔP /时间)。
 - 2) 蒸汽脉冲/真空的次数, 如适用;
 - e) 环氧乙烷注入
 - 1) 压力, 压力上升, 和注入环氧乙烷到规定压力的速率(ΔP /时间), 以及监测 EO 浓度的方法的相关性
 - 2) 压力, 压力上升, 和注入惰性气体到规定压力的速率(ΔP /时间)(若适用)
 - f) 环氧乙烷暴露期间规定条件的保持
 - 1) 用灭菌剂或惰性气体补偿(若采用)的压力差。
 - 2) 柜室温度
 - g) 环氧乙烷移除
 - 1) 真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)
 - h) 换气
 - 1) 压力上升和压力变化速率。
 - 2) 真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)
 - 3) 重复次数和连续重复时的任何变化。
 - i) 空气/惰性气体进入。
 - 1) 压力(ΔP 或最终压力)和加入惰性气体或空气的压力变化速率(ΔP /时间)
 - 2) 重复次数和连续重复时的任何变化。
 - 3) 使用空气进入与大气压平衡。
- D. 6. 2. 5 评估产品残留量水平时, 宜规定空气循环速度。

D. 6. 3 设备特征

D. 6. 3. 1 在确定设备的特征时, 宜考虑下列因素:

a) 预处理区特性

预处理可在独立的预处理区(柜室、单元或房间)进行。蒸汽加湿是必要的, 因为将未加热的水作为气溶胶分散的加湿器(如旋转圆盘加湿器和喷雾器)可能是微生物污染的潜在来源。

预处理区(若采用)宜有下列性能和监测能力:

- 充分的空气循环以确保可用空间内温度湿度的均匀性, 并能在满载房间或柜室内维持均匀性。
- 空气流量检测设备、报警系统或指示器监测循环系统, 以确保系统符合预定的公差。
- 记录装载进入和离开预处理区时间的方式。
- 监测室/房温度和湿度的方式。
- 控制室/房间温度和湿度的方式。

b) 灭菌柜特征

灭菌柜室宜有下列性能和监测能力:

- 监测柜室压力、温度和湿度(若加湿是由传感器读数控制)的方式;
- 控制柜室压力、温度和湿度的方式, 若加湿由传感器读数控制(当传感器固定在设

备上时，宜确保在安装鉴定或运行鉴定时建立了关系）；

- 如果湿度不是由传感器读数控制的，监测和控制蒸汽加入的方式；
 - 若采用参数放行，可直接分析处理阶段的湿度和环氧乙烷暴露时间的环氧乙烷浓度的分析仪器（也可见 9.5.5 和 D9.5.5）
 - 控制气态环氧乙烷进入柜室的系统；
 - 证明气态环氧乙烷已进入柜室的方式。这可通过测量从气化器流至灭菌柜室的环氧乙烷气体温度。这一系统可控制环氧乙烷暴露时间的环氧乙烷浓度。
 - 探测和警示周期参数偏差的手段，以便及时采取补救措施。
- c) 解析区特征

解析区（柜室、单元、房间）可用于降低产品/包装中的环氧乙烷残留量。整个区域的温度均匀性、新鲜空气补充和空气循环对确保一致的和可再现的结果是非常重要的。解析区宜具备下列性能和监测能力：

- 具备空气流量检测设备、报警系统或指示器监测空气处理系统，以确保其运行在预定的公差内，并能在一个满载的房间或柜室内保持充分的空气流动；
- 空气循环设备；
- 监测房间温度的方式；
- 控制房间温度的方式；

D.6.3.2 设备规范宜经审核，以确保符合法规和安全的要求、技术规范是适当的以及设备运行所必需的供给服务和设施是可用的。

编制设备规范时，宜考虑下列内容：

- a) 如果环氧乙烷是从定期补充的大体积储存罐导入灭菌柜的，那么，宜有能提取储存罐样品用于分析的方式，清空罐内环氧乙烷的方式，以及在污染或聚合物过度积聚情况下的清洗规范。
- b) 用于加入环氧乙烷到灭菌柜的系统宜配有一个汽化器，以防止液态环氧乙烷进入灭菌柜。
- c) 宜测量从汽化器流向灭菌柜环氧乙烷气体温度，以证明已生成气态环氧乙烷。
- d) 蒸汽被用来加湿装载，而不是作为灭菌剂。可以通过定期分析锅炉给水或冷凝水来确定蒸汽供应的一致性。
- e) 宜至少使用两个测量柜室温度的探头。大体积的柜室可以安装多于两个个探头，以确保监测/控制系统可获得完整反映柜室工作温度的数据。

注：两个独立的探头是为了防止一个探头故障而使不符合规范的过程被错误地接受。比较两个个独立的温度传感器将可以探测到其中一个传感器已发生故障。一个双支的温度探头可被用于满足这个需要。

- f) 在灭菌期间灭菌柜内保持均衡的条件是十分重要的。这可以通过迫使气体循环来达到。如果使用，安装一个带监测装置的气体循环系统，当循环无效或泵力的不足时，监测装置显示器闪动‘开机’。
- g) 用于 EO 或 EO 混合气体钢瓶、罐或盒储存的区域宜独立和通风。
- h) 如果环境条件可能导致大于供应商推荐的温度变化范围，那么，EO 容器的贮存区域宜包含一个控制温度的防护措施。

在实际工作条件下，去校验控制和监测仪器也许是不可能的，如湿度传感器。这些仪器的校验结果对验证研究有关联。加工条件可能对一些传感器有不利的影响，如，湿度传感器。反复暴露于加工

条件后导致传感元素的材料不可逆的老化后,可以更换传感器。以高于制造商或供应商推荐的保养频率去保养这些传感是必要的。

D. 6. 3. 3 不提供指南。

D. 6. 3. 4 不提供指南。

D. 6. 3. 5 如果有一个未被发现的控制或监测功能的故障,灭菌产品可能在未满足规定的加工参数的情况下被放行。为了防止此类事件的发生,通常是备用一个那些重要参数的传感器。利用这些备用的传感器的选项包括:

- a) 用一个传感器用于控制,另一个传感器用于监测和报告。
- b) 用二个传感器,或他们的平均值,都用于监测和控制。如果二个传感器的差异超过了规定的限值,系统需产生一个自动的故障条件。
- c) 使用双重的监测和控制传感器。如果二个传感器的差异超过了规定的限值,系统需产生一个自动的故障条件。

D. 7 产品定义

D. 7. 1 通则

D. 7. 1. 1 产品定义涉及待灭菌医疗器械基本信息文件(如新产品或改进的产品)。

医疗器械的产品定义包括医疗器械本身、器械的无菌屏障系统和其它任何的附件、说明书或其它包括在包装系统中的部件。它还包括医疗器械预期功能说明以及现有制造过程和灭菌过程。产品定义过程中宜考虑该产品是新的设计,还是属于现有产品族的一部分。

下列内容宜考虑作为产品定义的一部分:

- a) 医疗器械的物理描述(组成和结构);
- b) 医疗器械的预期用途;
- c) 医疗器械是一次性使用还是重复使用;
- d) 可能影响灭菌过程选择的设计特征(如,电池、光纤、计算机芯片);
- e) 可能影响微生物质量的原材料/制造条件(如天然材料);
- f) 要求的无菌保证水平;
- g) 包装;
- h) 装载方式,要求的的装载方式或混合负装方式,或可接受的装载方式的范围;
- i) 与 E0 或混合气体和处理条件[预处理、灭菌和解析过程]的适宜性。

D. 7. 1. 2 宜进行技术评审以对新产品或改造过的产品与已确认的产品和/或现有已确认的用于 E0 过程的 PCD 进行比较。宜仔细检查新产品或改进的产品在结构和配置方面任何对 E0、热量或湿气穿透产生障碍的因素。对医疗器械制造商,这种比较还宜涉及到可能影响产品生物负载的各种因素的检查,包括制造设施的地点、使用的原材料的类型,以及这些材料的来源和生产方法。对于改造后的可重复使用的产品,这一比较宜包括对该产品清洗效果的评估(评价)。

若新产品或改进的产品经证实与现有的已知灭菌特征的医疗器械或过程挑战装置(PCD)等效,可考虑将该新产品或经改进的产品作为产品族或处理组的一部分。

注:AAMI TIR 28[26]是一个实用性指南,可减少引入的新产品或改进产品比已确认产品/PCD 对灭菌周期有更大挑战的风险。

若待选产品的结构、密度或装载方式及其包装与已确认产品相比在灭菌过程方面表现更大的挑战性,那么宜进行 E0、热量或湿气穿透研究和/或灭菌周期杀灭能力的

研究。

作为技术评审的一部分，宜考虑下列问题。若下列问题中任何一个问题的回答是“是”，可能有必要对新产品或经改造的产品做进一步评估，以确定它是否比已确认的产品更难灭菌。

a) 与已确认产品相比，新产品或经改进的产品是否：

- 1) 有更受限制的通道或内腔；
- 2) 有更少的开口；
- 3) 有更多的内表面；
- 4) 有更多的结合面；
- 5) 有更多的闭合；
- 6) 有更长或更狭窄的腔道；
- 7) 有包括能够减少热量、湿气或灭菌剂穿透的变化和不同；
- 8) 存在生物负载或抗力明显高于参照产品(由于制造条件、处理、清洁过程或材料的使用引起的)；或
- 9) 有对所采用的处理方式或灭菌方法有不利影响的材料和结构。

b) 与已确认产品相比，新产品或经改进的产品的包装是否：

- 1) 在包装要素有任何变化，包括说明书或保护屏障；
- 2) 有任何额外的非透气保护屏障（如，容器，盒子，基盘等可能限制或阻碍 E0 或湿气的穿透或去除）
- 3) 有包装材料的多孔性的变化（如，基重，处理方式或涂层处理）
- 4) 有透气材料的表面积或基础开口面积的减少（如，采用了胶带或二级标签，标签尺寸的变化）
- 5) 有产品的生物负载水平上升，或
- 6) 有屏障的层数变化。

c) 与已确认产品相比，新产品或经改进的产品装载方式是否：

- 1) 与已确认的装载方式有明显不同；
- 2) 吸附材料的数量有明显不同
- 3) 与已确认装载方式的密度有明显不同
- 4) 总的装载体积有明显不同

D. 7. 1. 3 在设计用于后续的杀灭菌力研究的内部挑战装置时，宜考虑评估结合面和闭塞空间的存在。

D. 7. 1. 4 无菌医疗器械的无菌屏障系统的主要功能是确保维持产品使用前的无菌状态。在灭菌处理过程中，无菌屏障系统宜能经受灭菌过程条件并保持完整以确保产品质量。

选择待灭菌产品的包装系统时，须针对特定灭菌过程考虑特定的主要设计和制造因素。为了确保 E0 的穿透性，特定灭菌环境下包装的穿透性显得尤为重要。若灭菌过程包括移除空气，则包装系统宜同时允许气体进出，气体进入和疏散过程引起压力的变化时，宜不会损坏或破坏包装的密封完整性。

宜证明常规处理和产品分销过程中无菌屏障系统保护产品的能力。宜有证据证明无菌屏障系统能经受灭菌过程而不失去其保护产品的能力。无菌屏障系统（SBS）的确认宜考虑潜在的 SBS 暴露于 E0 灭菌过程时的潜在压力。需要考虑的因素可能包括真空/压力水平、压力变化的速率、温度等。通常的做法是通过将 SBS 多次暴露在灭菌过程以证明 SBS 的适宜性(见 D. 7. 2. 1 和 D. 7. 2. 2)

包装的考虑因素在 ISO11607-1 和 ISO11607-2 中有详细的描述。

D. 7. 1. 5 灭菌柜室内的装载方式能影响产品的热量、湿气、E0 的穿透和 E0 的去除。确认时宜定义装载配置方式，以确保在处理过程中产品温度、湿度和 E0 穿透和 E0 去除是充分的。

D. 7. 1. 6 过程挑战装置（PCD）是一种内置有微生物挑战物的装置。开发用于等效性证明的过程挑战

装置（PCD）的方法包括但不限于：

- a) 将微生物挑战物置于环、纹面、垫圈或注射器盖帽的螺纹之间；
- b) 将微生物挑战物置于管子中间的内腔，然后把管用溶剂粘合剂或连接器再连接起来，恢复产品的完整性；
- c) 将微生物挑战物放置于接合面；
- d) 将微生物挑战物置于一系列封套或包装袋内；

已有几种过程挑战装置（PCD）设计推荐给医疗保健机构使用。

注：更多的信息参阅 ANSI/AAMI ST41。更多有关内部和外部 PCD 的信息参阅 D.8.6。

制备内部过程挑战装置（PCD），可将微生物挑战物直接或间接接种在产品上。直接接种可在产品上涂抹孢子悬浮液。间接接种可将染菌载体放在包装袋内或产品内/产品上。

以下列出的是各种制作过程挑战装置（PCD）的制备方法。

- a) 染菌产品：用待灭菌的产品制备过程挑战装置（PCD），直接或间接的接种到产品上。
- b) 染菌模拟产品：用模拟产品制备过程挑战装置（PCD），直接或间接的接种到模拟产品上。模拟产品可以由某一医疗器械的几部分组成，或是一些部件的组合，这些部件是已知对灭菌过程最具有挑战性同时可充分代表 E0 产品族中的所有产品。
- c) 染菌载体：用诸如纸条、圆片或其它基质作载体制备过程挑战装置（PCD），直接接种到载体上。

注：由于表面现象及其它环境因素和孢子在产品上或产品内的吸附，接种芽孢悬浮液会导致接种产品产生不同的抗力。所以，重要的是要为此做法提供科学根据或进行确认，以确保污菌模拟产品的抗力与自然产品具有合理相关性。若采用平皿计数技术测定抗力，则宜确认接种物回收率。详见 Gillis 和 Schmidt^[14]、West^[22]和 ISO11737-1。

证明等效性的一个方法是比较放置于新产品或改进产品和以前已确认产品/主产品（见 D8.6 和 D12.5.2）或内部挑战装置（PCD）的最难灭菌位置的生物指示物（BIs）暴露在一个部分周期后的相对灭活率。等效研究宜进行新产品或经改进产品与用于确认过程的内部挑战装置（PCD）的比较。如果过程挑战装置（PCD）用于比较，在年度评审时宜对 PCD 的抗力进行评估。

D.7.2 产品安全、质量和性能

D.7.2.1 重要的是选择在超出预期灭菌条件范围是对环氧乙烷和/或稀释物造成的化学和物料变化具有充分耐受能力的材料。需评估灭菌后满足产品性能要求所需的材料性状，如物理强度、渗透性、物理尺寸和弹性（韧性）等，确保材料灭菌后仍是可接受的。宜确定暴露于灭菌过程造成的退化，如裂纹和发脆。宜评估多次灭菌对材料的影响。

通过对灭菌后的医疗器械和包装进行功能性测试或其它适当的测试，证明规定的灭菌过程不会影响产品的正常功能。这些试验可包括简单的外观检验和一系列特定测试。在灭菌柜或与特定灭菌条件相似的柜室灭菌后进行产品试验，可能是对样品的一组特定的外观检查。

影响产品安全、质量或性能的因素可包括：

- a) 可影响无菌屏障系统完整性的灭菌周期压力的变化；
- b) 环氧乙烷作用时间、温度、湿度和混合气体灭菌中的惰性气体（若适用）；
- c) 含有已知易吸附较高浓度的环氧乙烷残留的新材料；
- d) 包装特征（特性）；
- e) 存在润滑剂，尤其是在结合面部位；
- f) 医疗器械是否需要拆卸或清洗；
- g) 安全危害（如可滤出物、电池或可能泄漏或爆炸的密封液体）；

h) 灭菌周期的次数；

含有潜在可燃源的医疗器械(如电池)，宜在灭菌周期的各阶段保证环氧乙烷混合物的混合比例处于非可燃区。

D. 7. 2. 2 多次灭菌对的产品/包装的影响评价可以利用常规灭菌过程进行处理。宜评价重复灭菌和任何必需的前处理对产品的材料、功能和安全的影响。

对可重复使用的医疗器械，宜附有制造商的再处理说明书，并遵照说明书执行。说明书宜包括建议的灭菌参数和极限灭菌周期次数。若适用，灭菌后宜对重复使用的医疗器械进行测试和检验以评估其功能性。宜将医疗器械制造商所宣称的可允许（灭菌）周期次数视为最高次数。宜建立一个合适的系统以提示到达最高周期次数。

注：更多信息详见 ISO17664。

D. 7. 2. 3 无指南。

D. 7. 2. 4 适当的解析（通风）是控制医疗器械环氧乙烷灭菌处理后 EO 残留的关键。宜考虑用于 EO 残留量试验的产品在装载中的位置，这个位置宜是 EO 去除最具挑战性的位置。

即使环氧乙烷灭菌处理后，产品的 EO 残留量已符合 ISO10993-7 要求，当地的环境、健康和安法规可能要求工人在处理灭菌产品时需采取额外的接触防护措施。

对医疗保健机构：如果由制造商提供医疗器械解析通风的信息是不适用时，医疗保健机构宜利用产品及其材料和设计数据或知识为该医疗器械的数据或知识建立解析（通风）过程。宜按最难解析（通风）的产品或产品族来建立解析（通风）过程。

D. 7. 3 微生物质量

D. 7. 3. 1 ANSI/AAMI/ST72 和相关的药典中提供了细菌内毒素试验的指南。

D. 7. 3. 2 在医疗保健机构，微生物质量评价包括了严格的可重复使用医疗器械的收集和处理的過程，以及可重复使用医疗器械的清洗过程的控制和确认要符合医疗器械制造商的说明。

如果采用生物负载方法（见附录 A），至少每季进行一次生物负载试验。监测的周期可以根据文件化风险分析来确定，可考虑下列内容：产品族的使用、历史数据、统计分析、制造频率和产品设计。

D. 7. 4 文件

完成产品定义完成后，下列内容宜形成文件：

- a) 产品灭菌规范。规范宜充分描述产品的结构和以及它在环氧乙烷处理是的呈现方式(包装和装载方式)。规范还宜包含参考要求的无菌保证水平 SAL, 及产品与灭菌过程的相适宜性的证据或评估。
- b) 新产品或经进造的产品与现有已确认产品的比较结果。该比较结果宜清晰地证明对产品的复杂性、材料、包装和装载结构进行了评估。
- c) 产品的生物负载和其相对于内部过程挑战装置（PCD）抗力比较的证据或评价。
- d) 根据当前可达到规定的无菌保证水平（SAL）的确认研究，得出的新产品或改进产品适合归入环氧乙烷灭菌产品族/处理组的结论性文件。该结论宜包括或参照为补充现有确认研究所进行的附加的结果，和任何为证实/鉴定从现有已确认的灭菌周期中进行产品常规放行所执行的进一步的测试(如残留测试，功能性测试)。

这些文件宜被批准、保存和可被检索。

D. 8 过程定义

D. 8. 1 无指南。

D. 8. 2 过程定义活动的结果是获取规定产品灭菌过程的详细规范。选择医疗器械的灭菌过程宜考虑宜包括可能影响过程有效性的全部因素。文档宜有下列内容：

- 灭菌设备的可用性；
- 在可用灭菌设备内能达到的条件范围；

- 其它产品已在使用的灭菌过程；
- 使用的灭菌剂（如，纯环氧乙烷气体或混合有稀释剂的环氧乙烷混合气体）
- 产品的限制性因素（如，温度、湿度、压力敏感性）
- 环氧乙烷残留量和/或反应产物水平的要求
- 过程开发试验的结果

在过程定义中,制造商可使用微生物测试和其他分析工具为医疗器械建立适当的灭菌过程。

需要建立的灭菌过程参数可包括：

- a) 预处理室内（若使用）的温度的范围；
- b) 预处理室内（若使用）的相对湿度的范围；
- c) 预处理室内（若使用）的预处理时间设定值及设定范围；
- d) 灭菌柜内真空和压力水平及其压力变化速率范围；
- e) 若采用，灭菌剂暴露期间的灭菌柜内循环操作的确认；
- f) 灭菌柜内的温度设定值和设定范围；
- g) 灭菌柜内的湿度控制设定值（压力或%RH）和设定范围；
- h) EO 及其稀释剂（若使用）注入压力设定值和设定范围；如果 EO 浓度分析设备安装在灭菌柜上，宜含 EO 浓度设定值和设定范围；
- i) EO 暴露时间；
- j) 装载移出灭菌柜前的柜内气体清洗的设定；
- k) 解析室（若使用）内温度设定值和设定范围；
- l) 解析室（若使用）内解析时间设定值和设定范围；
- m) 空气流动/变化参数。

注：附录 A 和 B 规定了灭菌周期杀死率的要求，可作为灭菌过程开发的参数。

对在医疗保健机构进行再处理的可重复使用的医疗器械,制造商宜提供经确认的再处理说明,这些说明书宜以过程定义为依据。此外医疗保健机构宜负责审核该文件,并证实采用自己的设备和灭菌过程能按照医疗器械制造商的说明书实施。在采购可进行环氧乙烷灭菌的医疗器械前,医疗保健机构的采购程序宜要求对制造商的再处理说明书进行评估,以证实该器械与设备和机构内正在使用的灭菌过程相适宜。另见 ISO17664。

如果医疗器械或包装制造商提供的再加工的说明书是不充分的或不合适(如,过程采用纯环氧乙烷,而医疗保健机构使用的是混合气体),医疗保健机构宜根据其它器械材料影响信息和再处理说明对其自己的再处理方法的合适性进行确认或评估。若医疗保健机构无法对产品进行确认,或对自己再处理法方法合适性进行评估,则不宜对此医疗器械进行再处理。

D. 8.3 研究型（研发型）灭菌柜室通常比生产用灭菌柜小,可以用来实施支持确认的研究工作。使用研发型（研发型）灭菌柜不能替代生产用灭菌柜的 PQ 鉴定。

D. 8.4 在建立（规定）过程定义时,考虑选择的过程参数和它们的公差对安全和产品及其包装功能的影响是十分重要的。当灭菌过程有许多参数时（如,温度、湿度、压力变化/速率、EO 浓度和时间）,评价所有变量组合的公差是不切实际的。宜确定哪些变量产生的影响最大,并对这些变量进行评估。

支撑过程定义的数据可以从替代的研究中选择,如产品及其包装确认,产品和包装稳定性试验研究,加速老化研究等。另外,数据可以从研究性或生产用柜室规定的挑战周期中产生。

D. 8.5 无指南。

D. 8.6 可采用许多方法确定生物指示物的适宜性。

途径 1

这个途径是利用产品上发现的大部分微生物的抗力比基准微生物弱的原理。该方法适用于下了场合：

- a) 用于过程挑战装置（PCD）的生物指示物（BI）符合 ISO11138-2 的 5 和 9.5 条款, 和
- b) 产品的生物负载一致, 不太可能含有高抵抗力的微生物。

在这个方法中, 生物负载趋势的数据是可以获得的, 且宜证明生物负载的微生物种类和数量的一致性。

途径 2

这个途径是利用在部分周期中, 产品过程挑战装置（PCD）的无菌试验。此研究的结果宜通过使用无菌试验获得的存活数据来提供杀灭金率比较的方法。

通常的做法是产品无菌检查的样品和生物指示物/过程挑战装置（BI/PCD）暴露于短周期, 这个部分周期能达到所有的产品无菌试验为阴性, 而生物指示物/过程挑战装置（BI/PCD）微生物的试验存活的意图。

途径 3

这个途径能应用在

- a) 产品的生物负载的挑战性不小于过程挑战装置（PCD）内生物指示物（BI）的挑战性；
- b) 产品的生物负载包更高抗性的微生物, 或
- c) 过程挑战装置（PCD）使用的生物指示物（BI）是低于 ISO11138-2 规定的的数据。

在第三种途径中, 生物负载和过程挑战装置（PCD）抗力比较可以依据直接计数法和/或部分阴性法。

若出现产品生物负载的挑战性超过过程挑战装置（PCD）（如, 如果过程挑战装置不合适）, 可采用下列方法之一：

- a) 选择具有更多菌量和/或抗力的生物指示物放入过程挑战装置（PCD）内；
- b) 在灭菌前先处理产品以减少生物负载的数量；
- c) 可评价产品、过程或两者来确定如何减少生物负载数量或者抗力（如, 改变原材料或制造过程, 改善生产环境或改进产品设计）；
- d) 开发一个新的过程挑战装置（PCD）。

若出现任何上述变化, 证实这些变化的有效性是十分重要的。

由于产品设计的原因, 可能无法将生物指示物（BI）放在产品内部最难灭菌的部位。在这种状况下, 适当的方法是把生物指示物（BI）放在可与最难灭菌部位建立一定的关系位置。此外, 在大多数医疗器械中, 最难灭菌部位内往往含有较少的微生物。所以, 挑战性菌量和产品的生物负载联系更密切。

各种不同类型的过程挑战装置在 D7.1.6 中有。类似于确认生物指示物适宜性的方法可用来确定过程挑战装置的适宜性。置于在产品内或产品包装箱或产品包容器内的过程挑战装置（PCD）常被称为内部过程挑战装置（iPCD）；而置于产品容器之间或灭菌装载外表面的过程挑战装置通常称为外部过程挑战装置（ePCD）。内部过程挑战装置（iPCDs）可用于常规产品放行。然而在常规灭菌生产中通常使用外部过程挑战装置（ePCDs）以便于放置和取回。在开发型柜室内实施的研究可用来证明所考虑的内部和外部过程挑战装置的相对抗力；然而在进行这样的研究时, 宜评估

特定装载体积和生产用灭菌柜室的影响。宜对需验证的特定的生产用灭菌器和装载摆放的影响进行评估。如果开发型柜室不能复现生产过程，那么宜在生产性柜室内进行致死率比较研究。

将内部过程挑战装置和外部过程挑战装置同时暴露在一个部分周期内，可评估内部过程挑战装置（iPCD）和外部挑战装置（ePCD）的相对抗力。获得的数据可用于：

- a) 决定那种内部过程挑战装置（iPCD）适宜用来确认灭菌过程；
- b) 评估外部过程挑战装置（ePCD）的候选设计（如，用于过程常规监控）；
- c) 评估新产品或改进产品对已确认灭菌过程的等同性；或
- d) 决定新产品、改进产品或内部过程挑战装置（iPCD）是否可以成为环氧乙烷产品或处理组的主产品。

可能会有这种情况：通过比较两个过程挑战装置的抗力而没有将过程挑战装置与产品的抗力进行比较。这通常是当一个内部过程挑战装置（iPCD）已被证明是适当的，而又要引入一个新的外部过程挑战装置（ePCD）时。在这种情况下，证明外部过程挑战装置（iPCD）适宜性的方法就是证明外部过程挑战装置（ePCD）的抗力大于或等于内部过程挑战装置（iPCD）。通常的通过执行一个部分周期来比较内部过程挑战装置（iPCD）和外部过程挑战装置（ePCD）的部分阴性结果。若外部过程挑战装置的相对抗力小于内部过程挑战装置相对抗力（不超过 20%），两个过程挑战装置可视作为是等同的。

注：不难发现，在灭菌困难程度较低的结构中的外部过程挑战装置（ePCD）比在灭菌困难程度较高的结构中的内部过程挑战装置（iPCD）表现出更大的抗力。从理论上讲，这是因为环氧乙烷从外部过程挑战装置（ePCD）中排出要比从内部过程挑战装置（iPCD）中排出快得多，导致微生物挑战在气体中曝露的时间较少。

D. 8. 7 无指南。

D. 8. 8 无指南。

D. 8. 9 无指南。

D. 9 确认

D. 9. 1 通则

D. 9. 1. 1 确认的目的是形成文件化的证据表明某一规定过程能够持续地生产出符合要求无菌保证水平要求的产品。用已确认的灭菌过程灭菌后的产品宜能满足与产品功能性和安全性相关的预定的规范和质量特征（如，通过产品的相容性研究）。

灭菌过程的确认宜按照已批准的一个书面文件（如方案）进行。在开始测试之前，该书面文件定义了测试的程序及接受准则。该文件宜由一名或多名灭菌专家审核。

本条款中规定的确认要素有：

- a) IQ,
- b) OQ 和
- c) PQ.

在医疗保健机构中,IQ 和 OQ 虽然可由任何能胜任的人员实施,但通常由灭菌柜制造商实施。可从灭菌柜制造商处获得常规装载的微生物性能鉴定（MPQ）数据。

对于医疗保健机构，意味着对下列事项进行描述并形成文件：

- a) 需实施的确认步骤
- b) 确认步骤实施的方法以及相关责任人、责任部门和/或外部承包商清单；
- c) 成功确认的准则。

对于医疗保健机构,可选择由外部服务机构签订合同来实施该确认；但医疗保健机构仍负责确保该确认符合 GB 18279. 1 标准的要求。

- D. 9. 1. 2 不提供指南。
- D. 9. 1. 3 不提供指南。
- D. 9. 1. 4 不提供指南。

D. 9. 2 安装鉴定

D. 9. 2. 1 设备

D. 9. 2. 1. 1 IQ 的支持性文件宜包含设备的物理和操作特性描述（包括辅助设备）例如相关的文件宜包括设计规范、最初的采购订单、用户要求规范（URS）和功能设计规范。

为确保设备的安装按适用的规范和要求，宜鉴定的零部件举例如下：

- a) 柜室和门的结构；
- b) 灭菌柜室和管道结构的密封和连接(例如：维持规定的压力和真空极值的能力)；
- c) 气体和液体供应系统（如:空气、氮气、蒸汽、EO 和水），包括过滤器（若使用）；
- d) 为相应设备和仪器的操作提供充足和稳定的电力供应系统；
- e) 使用的气体循环系统；
- f) 气体注入系统；
- g) 真空系统，包括泵、泵冷却系统和管道系统；
- h) 排气、排放控制和减排系统；
- i) 可能影响过程状态的其它关键系统，如过程自动化系统、安全系统等；
- j) 监测控制、指示或记录(如温度、湿度、压力和 EO 浓度)等参数的仪器的校准（如，传感器、记录仪、压力表和试验仪器）；
- k) 安装鉴定（IQ）程序文件宜规定每一个鉴定元素是如何计划、实施和审核的。

D. 9. 2. 1. 2 GB4793. 1?（ICE 61010-2-40）提供了指南。

D. 9. 2. 1. 3 不提供指南。

D. 9. 2. 2 安装鉴定（IQ）

D. 9. 2. 2. 1 设备安装的位置宜完全符合国家、地区和地方的相关法规。

D. 9. 2. 2. 2. 宜参考国家和地方有关潜在暴露于 EO 环境下的职业健康和安全管理要求。

为了保护人员的健康和安全管理，宜在灭菌器附近以及可能发生暴露的其他任何地方安装可检测大气中 EO 或气体混合物浓度的设备。

实现和维持环氧乙烷安全的多重因素包括：

- a) 系统和设备的合理设计、安装和维护；
- b) 符合适用的职业健康和安全管理规范和环保规范；
- c) 制定和执行支持安全工作的方针和程序；
- d) 任何可能发生 EO 暴露区域的大气监测；
- e) 适用时，使用个人监测装置；
- f) 人员培训；
- g) 对设备、人员和过程的定期审核，以确保持续符合设计规范和机构的方针和程序

在医疗保健机构，IQ 通常是灭菌柜制造商的责任，而在工业机构中，通常由现场工作人员与厂方代表共同执行。如果 IQ 由制造商或第三方进行，则该机构负责保存和管理与设备购买、安装有关的文件和记录。

D. 9. 2. 2. 3 EO 贮存条件宜符合 EO 制造商推荐和全部适用的法规。

D. 9. 2. 2. 4 不提供指南。

D. 9. 2. 2. 5 宜对照已经安装结构检查图纸、过程和仪表流程图(P&ID)，和电路图，并在必要时进行更新。

设备图纸和部件清单宜包括：

- a) 管道工程和仪表电路图 (如, 过程和仪表流程图);
- b) 其它相关的机械和电气图纸及其位置清单;
- c) 关键仪表和装置清单, 特别是对那些影响过程控制的仪表和装置的物理特征和制造商性能声明 (如精确度、重复性、尺寸、型号等) 的文件宜进行归档;
- d) 支持确认所需的过程控制的可编程逻辑或软件文件, 包括控制系统布局、控制逻辑图和应用软件 (计算机化测量和控制系统), 如程序列表、流程图、梯形逻辑图 (如适用), 策略图。

D. 9. 2. 2. 6 不提供指南。

D. 9. 3 运行鉴定

D. 9. 3. 1 宜记录用于监测、控制、指示或记录的所有仪表的下列信息形成文件

- a) 设备标识;
- b) 校准计划;
- c) 每次校准实际的完成日期及校准执行人;

d) 下次计划校准日期;

D. 9. 3. 2 用于环氧乙烷设备的运行鉴定 (OQ) 可以在空的灭菌室中或使用适当的测试材料来实施, 以证明设备能够提供过程规范中包含的运行参数范围和运行极限的能力。操作参数和运行极限范围宜包括在过程定义中已规定的初始灭菌过程 (见条款 8)。

OQ 宜确定相关的辅助系统的性能。例如, EO 汽化器在低温度下汽化 EO 的能力。

OQ 期间, 宜在所有故障条件下对系统软件 (如, 计算机化的测量和控制系统) 进行试验。判定软件已被确认是使用者有责任确保软件经过确认。

当采用预定的周期时, OQ 能使用下列预定义的周期:

a) 预处理阶段

- 1) 宜确定放有灭菌产品 (装载) 的整个预处理区的空气循环模式。这可以通过与空气变化率的计算和风力测定相结合的烟雾测试来进行。
- 2) 宜通过一个足够长的周期监测整个预处理区的温度和湿度, 以证明温度和湿度能保持在期望的范围内。宜测定整个预处理区多个位置的温度和湿度。

注: 推荐的温度和湿度传感器的数量内见表 C. 1 和表 C. 2

b) 灭菌阶段

- 1) 如果惰性气体代替 EO 进行 OQ 运行时, 则在评估结果时宜考虑相对热容量的差异。
- 2) 温度和湿度的分布: 温度或湿度传感器宜放置在能代表最大温度差异的位置, 如靠近未加热的柜或门的部位, 或靠近蒸汽或气体进入部件的位置。宜将温度传感器均匀分布在可用柜室体积内。

注: 推荐的传感器的数量内见表 C. 1 和表 C. 2

- 3) OQ 在空柜下进行, 在一个平衡的周期后, 记录的温度范围, 在 EO 或惰性气体暴露的情况下, 每一个时间点的记录的柜室温度的平均偏差不超过 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。当 OQ 在装载状况下实施时, $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的公差可以不达到。
- 4) 柜室泄漏率 [进行正压或负压周期];
- 5) 处理阶段注入蒸汽时的压力上升;
- 6) 注入 EO 气体的温度宜在汽化器规范内或高于 EO 沸点 (10.7°C , 大气压下)
- 7) 导入 EO 时的压力升高及速率, 旨在监测它与 EO 浓度的因素之间的相关性;
- 8) 用于去除 EO 的真空度和真空速率;
- 9) 空气 (或其他气体) 导入时的压力速率和压力升高。
- 10) 最后二个阶段的重复次数和连续重复时的任何变化。
- 11) 提供过滤空气、惰性气体、水和蒸汽的可靠性;
- 12) 宜实施重复周期, 以证明控制的重现性
- 13) 宜完成柜壁温度的研究, 以证明通过夹层加热系统加热的充分的温度均匀性。 这个研究

宜表征温度定期比较的趋势，以确保加热系统有效地持续运行

c) 通风阶段

- 1) 当进行通风处理时，与推荐给预处理一样的方式，测定通风区的温度趋势。宜确定整个通风区的空气流动率和空气流动模式。

D.9.3 性能鉴定

D.9.4.1 通则

除常规监测外，PQ 还包括更加严格的微生物和物理试验，以证明灭菌过程的有效性和再现性。性能鉴定通常是在完成并批准 IQ 和 OQ 测试后才开始进行。接受准则宜包括符合灭菌过程参数和微生物挑战的规范。PQ 活动宜在书面文件（例如方案）中明确定义。如果 PQ 的要素由单独的各方执行，则这些各方宜批准相关文件。参见 4.1 和 4.2。

D.9.4.1.1 不提供指南。

D.9.4.1.2 见 YY-T1268

D.9.4.1.3 不提供指南。

D.9.4.1.4 在规定产品的呈现方式时，宜考虑装载方式（装载的组成）和装载中的产品放置。

需要定义的典型装载参数可包括堆叠方式、总密度、尺寸、材料组成和托盘包装的使用和类型；每个灭菌柜的装载方式均宜形成文件如果日常灭菌由比满柜少的产品装载组成那么 MPQ/PPQ 宜包括最小装载。

宜规定产品的放置位置。对于大型的工业灭菌器，是指将箱子放置在托盘或周转箱中。对于医疗保健机构使用的小型灭菌器而言，这是指在灭菌推车或托架上的篮筐、包裹和刚性容器的位置。

在 PQ 中使用的产品和装载的灭菌难度宜至少不低于常规生产中预期的最具挑战性的装载。装载能由具有与常规灭菌装载相似特性的产品或材料组成。装载方式的变化会影响灭菌过程的杀灭率。重要的是要规定可接受的装载方式。如果允许多个装载方式，则 PQ 研究中使用的装载方式宜代表最难灭菌的配置，或者宜与最难灭菌的配置具有已知关系。装载尺寸的某些变化可能被认为是没有明显的影响。

在 PQ 过程中，两种类型装载能被选择：

- a) 可销售产品
- b) 不可销售产品或适当的试验材料。

D.9.4.1.5 当装载由多种产品组成时，如手术包、各种尺寸和长度不同的管路、各种包装和各种物理质量，其包含许多不同材料（如，塑料、金属、棉花等），由于这些材料在预处理和处理的加热过程中可能没有相似的表现，因此证明装载方式是十分重要的。

D.9.4.1.6 当为确认过程确定一个具有代表性或最具挑战性的装载时，除了考虑最大/最小装载尺寸（见 D.9.4.1.4）和产品影响（见 D.9.4.1.5），确认装载组成宜考虑用于常规灭菌的各种不同的装载材料/包装的特性。

用于确认装载的产品或替代产品材料宜代表一定杀灭率条件下最具挑战性的条件（如，针对热、湿和 EO 气体扩散的渗透；密度）。宜考虑特性差异显著的装载材料，如：吸水性材料，阻碍扩散的材料，如硬质材料、密封的液体、容器等。

D.9.4.1.7 不提供指南。

D.9.4.1.8 如果 PQ 时重复使用装载，那么，在用于下一个周期前，宜对装载进行解析并重新平衡到环境条件。重复使用后，宜考虑装载的适用性。两次暴露之间的解析，将确保装载中的 EO 残留不会影响到生物指示剂。如果平衡时间不充分，装载的温度将高于正常的环境条件，或装载的湿度可能远远低于正常环境装载条件。这两种状况下产生的数据都不能代表正常生产状态。过高的起始温度可产生不真实的快速杀灭率。湿度过低，试验孢子变干燥，可产生不真实的低杀灭率。此外，湿度过高会导致环境露点高于产品和/或装载温度，使产品和/或装载上形成冷凝水，导致杀灭率降低和不确定。

D.9.4.1.9 不提供指南。

D. 9. 4. 1. 10 不提供指南。

D. 9. 4. 2 性能鉴定——微生物

D. 9. 4. 2. 1 宜根据过程定义以及 IQ 和 OQ（如适用）的结果设定 MPQ 的参数。暴露时间是关键参数，其在微生物鉴定过程中是变化的。为确保 MPQ 提供的杀灭率低于日常生产过程，能调整其他的参数。例如，湿度、湿度和/或 EO 浓度可以设定在日常过程参数范围的下限。这将确保在规定范围内任何观测值都将产生可接受的杀灭率。

MPQ 使用的产品，其温度宜等于或低于规定的进入预处理区的产品最低温度。如果预计初始产品温度会发生变化，例如因为在远距离设施进行灭菌而进行的产品运输，则鉴定测试的设计宜反映这种可能。

对部分周期(低杀灭力或半周期)来说，需要缩短周期的后暴露阶段，或在解析阶段前或短暂的解析阶段后取出 BI。这将尽可能减少在灭菌周期中解析阶段装载内存在的 EO 对 BI 的“残余杀灭力”。当缩短周期的后暴露阶段时，宜考虑操作人员的安全性。除了作用时间外，MPQ 所选用的参数在整个 MPQ 过程中宜保持不变。

D. 9. 4. 2. 2 在 MPQ 中规定的微生物挑战的设计，宜确保所有的产品装载组合都能达到规定的 SAL。为达到这个目的，通常使用 PCD 或最难灭菌的产品来代表 EO 产品族。

PCD 宜放置于产品包装箱内并在灭菌装载中均匀分布，宜包括那些灭菌条件最难到达的位置。选用的位置宜包括选择温度监测点。对于装入托盘的装载，这些位置宜也包含托盘的顶部和底部，以确保灭菌柜内所有可能的分层均得到评估。

有关样本数量的指南，见表 C. 3

D. 9. 4. 2. 3 不提供指南。

D. 9. 4. 2. 4 如果过程定义使用的是开发型柜室，宜考虑建立开发型柜室研究数据与生产用柜室数据之间的关系。由于柜室的尺寸和柜室内注入和去除 EO 所需的时间，并不是所有微生物灭活曲线都可以在生产用柜室中建立；较长的注入和抽真空时间限制了获得所需的部分指示生物复苏的能力。这些灭活曲线能在开发型柜室内建立，开发型柜室的参数，尤其是 EO 浓度，能与生产用柜室等同。证明开发型柜室研究的数据与生产用柜室数据之间的关系的方法涉及物理分布比较和装载密度比较。开发型柜室中获得的灭菌条件宜与生产用柜室中获得的物理分布比较。开发型柜室和生产用柜室的杀灭率的比较宜考虑两种柜室间的 EO 注入和抽真空时间的差异。

在开发型柜室的灭菌过程开发期间，重要的是将 PCD 放入最终产品箱内或日常装载方式内，以提供在过程开发期间箱内产品与 PCD 的动态关联性。

D. 9. 4. 2. 5 见 YY-T1302. 2-2015 (AAMI TIR16:2009 4. 3. 2)

D. 9. 4. 3 性能鉴定——物理

注：从 OQ 获得的结果可用于识别 PPQ 期间需要评估的特征。

D. 9. 4. 3. 1 如果这些运行的任何一次未满足无菌或产品功能要求，宜进行调查以确定是否需要增加一次鉴定。如果过程参数不能保持在规定的范围内，宜进行调查。如果做出改进，可能需增加运行次数。

D. 9. 4. 3. 2 PPQ 宜采用文件化的程序中规定的装载模式和托盘分隔方式进行。对于较大的预处理区域，少量装载不会对区域的动力学特征产生著的影响，没有必要进行（也可能确实不可行）预处理区各种装载状态的研究。

关于预处理 PPQ 的指南，同样适用于处理（即灭菌）的性能鉴定。建议的最少传感器数见表 C. 1 和表 C. 2。

a) 不提供指南。

b) 建立和报告在规定的预处理时间(若采用)后的灭菌装载的产品温度和湿度范围是十分重要的。

c) 产品从预处理（如采用）转移到灭菌柜期间，产品温度和湿度的条件可能受影响。重要的是要确保在 PQ 期间考虑到这种影响，并在 PQ 期间解决此问题。解决方法是确保 PQ 中规定的转移时间能反映出常规灭菌过程中用于产品规定转移的最长时间。

d) 温度和湿度传感器宜放置在灭菌装载的无菌屏障系统内或单元包装中。当采用预处理时，产品宜在规定的时间内进行预处理。当不采用预处理时，在灭菌周期处理阶段结束前，装载内的

温度和相对湿度宜在规定的范围内。

在灭菌装载达到预定的最低温度和湿度所需的时间内,宜评估灭菌装载内的温度和湿度分布。

对产品来说,宜考虑到将湿度传感器放置在最能体现湿度变化的装载区域内,如托盘的中心、托盘边缘和表面。对于PQ,湿度传感器宜放置在装载中的包装内(如可行)。可以通过把传感器放置在无菌屏障系统或单位包装内来实现。

e) 不提供指南。

f) 如果采用参数放行,宜评估整个气体保持阶段的E0浓度状态,以确定这个阶段的气体浓度变化。

g) 不提供指南。

h) 不提供指南。

i) 灭菌装载内的温度传感器宜放置在最能体现最大温度变化的位置。这些位置宜考虑到OQ时的冷点和热点。装载内冷点和热点的位置可能与空柜室的这些位置明显不同。

在PQ期间,为确保在常规过程中有充足的装载温度,宜考虑到装载温度和柜室温度间的关系。在灭菌柜和100%E0或潜在可燃灭菌剂混合物中使用传感器,温度和湿度传感器宜是安全的,或宜具有防爆设计。这些传感器宜具有与E0和任何稀释气体兼容的功能。

j)

解析过程中灭菌装载内的温度宜在灭菌装载达到可接受的残留水平所需的时间内进行测量,或在灭菌装载温度稳定所需的时间内进行测量。

注:这可以在完成MPQ/PPQ之后的其他研究中建立。

D.9.4.4 确认的审核和批准

D.9.5.1 不提供指南。

D.9.5.2 宜记录在确认过程期间观察到的差异,以及确定和记录对确认结果的影响。

D.9.5.3 通常情况下,确认报告由在确认方案中规定的特定的负责人。

D.9.5.4 确认报告宜含或参考如下:

— 灭菌柜和灭菌过程的规范

a) IQ/OQ数据;

b) 全部PQ运行的物理和微生物的记录;

c) 所有压力表、记录仪等已经校准且在有效期内;

d) 审核和重新验证的规定;

e) 确认方案/程序;

f) 使用的书面化的程序;

g) 包括过程控制极限的文件化的操作程序;

h) 如果故障的产生,这个问题的描述,开展的纠正措施和对确认的影响;

i) 如果发生针对方案的偏差,偏差的详细信息及对确认及其结果的影响的评估。

D.9.5.5 参数放行是一种产品放行的方法,其中,如果物理过程参数要素与经确认过程中已定义装载下的规定产品建立的规范相符合,则该产品被认为是无菌的。参数放行的基础是在于过程记录的文件审核,而不是生物指示物或PCD的试验。

在审核了预定数量的常规周期后,可产生相对湿度和E0浓度的值及其公差。在此评价期间,BI可能用于常规监测和装载过程控制的一部分。宜说明和记录选择的运行数量的合理理由。这可能受装载的均匀性、现有的数据、季节变化和灭菌频率的影响。

医疗保健机构使用的灭菌柜可能没有允许产品参数放行的装置

D.9.5.6 不提供指南。

D.10 常规监测和控制

D.10.1 不提供指南

D. 10.2 关于 10.2 条的指南如下

- a) 进入预处理区的产品温度宜等于或高于规定的最低温度，或宜满足规定的贮存条件。如果产品暴露于极端温度，如运输期间，在预处理前可能需要贮存产品，或延长预处理时间以允许内部的温度和湿度达到可接受范围内。
注，产品进入预处理区的最低温度或贮存条件在 PQ 时定义。
- b) 预处理时的温度和相对湿度常规监测参考位置宜是所需的条件最难达到的位置。预处理运行的监测数据的审核宜与其他产品放行数据相结合。
- c) 不提供指南。
- d) 不提供指南。
- e) 湿度通常可以通过测量压力的变化来计算。(见 AAMI TIR15. [24])。柜室内的湿度通常通过测量注入柜室的水蒸气的局部压力来计算。然后利用蒸汽表，按实际循环过程温度的水蒸气分压对饱和蒸气压力的比例来确定相对湿度值。这样计算出来的值为柜室顶部空间的相对湿度值，在负荷或其它反应影响顶部空间的实际水蒸气含量前，这一值是精确的。宜考虑装载从预处理带入的水分含量。
- f) 不提供指南。
- g) 当使用混合气体时，为保持相同的条件和避免气体分层从而影响对微生物的致死率，强制气体循环尤其重要。
- h) 不提供指南。
- i) 环氧乙烷注入时的压力上升，提供了灭菌柜内可用空间的环氧乙烷浓度的间接测量方式。由于环氧乙烷浓度是影响灭菌过程效果的关键变量，需考虑独立的第二系统，用以提供由于环氧乙烷导入而引起压力上升的记录(更多的信息见 AAMI TIR15[25])。灭菌过程的环氧乙烷注入和暴露阶段，环氧乙烷被产品或包装材料吸附，会影响控制测量(压力差异)和辅助测量(如，导入的环氧乙烷质量或 直接测量环氧乙烷浓度)的关联性。
- j) 由于各个周期之间环氧乙烷注入时间可能是不同的，通常的做法是规定一个可接受的环氧乙烷注入 时间的范围。
- k) 不提供指南。
- l) 不提供指南。
- m) 环氧乙烷暴露后用于环氧乙烷抽真空所需的时间可能每一次都变化，通常的做法是规定一个可接受的抽真空时间的范围。
- n) 不提供指南。
- o) 不提供指南。

D. 10.3 不是由于物理过程规范而观察到的生物指示物生长，宜进行分析。这会误导致需要进行过程或设备的变更，并重新进行 PQ。

D. 10.4 为医疗保健机构的应用提供下列指南：

医疗保健机构的外部化学指示物：应在医疗机构组装的每个包装上粘贴或印刷灭菌指示带，指示标签或指示的印刷图例。外部化学指示物的目的是区分加工和未加工的物品。外部化学指示物不能确定是否实现了规定的灭菌参数。指标宜符合 GB18282 的一类化学指示物的规范。

医疗保健机构的内部化学指示物：

- a) 每个灭菌包装内都可以使用内部化学指示物。如果使用，化学指示物宜放置在被认为对环氧乙烷，热和湿气渗透最不易接近的包装区域；这个位置不一定是包装的中心。虽然内部化学指示物不能验证无菌性，但它们可以检测程序错误和设备故障。使用反应环氧乙烷过程所有参数的化学指示物是有益的。
- b) 内部化学指示物宜由使用者从使用点取回并进行判定。使用者宜接受充分的培训并掌握指示物的性能特点，以便根据显示的结果做出有依据的决定。
- c) 如果指示物表明环氧乙烷处理不充分，则不宜使用包装内的物品。完整未使用的包装，包括标

识的装载和化学指示物，宜返回处理部门进行适当的跟进。宜评审物理监测的结果、装载中其他地方的化学指标物以及生物监测结果，以便得出是否召回整个装载的结论。宜保留此评审的记录。单一的无反应或不确定的指示物不宜被视为整个负荷未经灭菌的证据。化学指示物能指示相关问题包括，不正确的包装、灭菌器的不正确装载、灭菌室内的过度装载量、灭菌器的故障、灭菌参数传递不完全或预处理不充分。化学品指示的“通过”结果不能证明放置指示物的相应物品是无菌的。

d) 根据 GB，指示物宜为 3 类、4 类、5 类或 6 类。

D. 10.5 参数放行是一种在未使用生物指示物情况下的灭菌放行方法，仅依据物理过程参数对全部规范的符合性的证明。然而，为了确定灭菌过程已满足规范要求，额外的过程参数如直接测定柜室内的相对湿度和 EO 浓度的数据宜被收集。

a) 温度测量

为了确保未被发现的温度传感器故障不会导致处理不当的装载的意外放行，宜规定至少两个部位测量灭菌柜内温度的要求。如果两个温度数据点有差异，在过程规范中宜规定可接受的温度差异。若控制或监测传感器中的一个不能满足规范的要求，并且调查不能证明柜室读数的准确性，这个装载不宜被接受。

b) 湿度测量

可使用电子传感器直接测量顶部空间的相对湿度，气相色谱（GC）、红外（IR）或其他具有显示水蒸气浓度和计算相对湿度值的光谱方法。这些方法的好处是贯穿处理阶段进行实时显示；电子传感器宜定期校验以消除暴露于 EO 气体的影响，并且由于目前作为传感器元器件使用的材料具有不可逆的衰变，经过重复使用的湿度传感器宜能够被更换。

c) EO 气体浓度的测量

在 PQ 研究期间，宜设定 EO 浓度的分析频率，为了能显示 EO 暴露过程中的最小 EO 浓度。EO 气体保持过程中的浓度监测也宜作为确认的一部分进行，以确定 EO 浓度如何随时间变化。此分析的结果特定用于正在分析的产品和装载方式。在 PQ 研究期间进行的分析将形成文件规范用于确定灭菌周期内直接分析 EO 浓度的频率。建议在 EO 浓度直接分析时，至少在 EO 暴露的最前部分和最后部分期间进行 EO 浓度直接分析。

宜特别注意处理期间湿度的测量和记录以及暴露期间 EO 浓度的测量和记录。使用 IR, GC, 微波和其他类似技术提供直接 EO 浓度测量的 EO 采样装置宜放置在代表灭菌器室内的 EO 气体浓度的位置。然而，重点需要理解的是，在整个暴露期间在灭菌柜的这个采用点位置提供的 EO 浓度测量值是基于没有任何反应效应和装载对 EO 浓度的影响。在 PQ 期间宜确定直接分析法结果的可重复性和准确性。日常周期的测量结果宜在该周期已确定的可接受范围内。

由于 EO 气体需要被分别到整个灭菌腔体和渗透到装载的空隙中，在周期中的 EO 气体保持阶段的开始有必要引入一个平衡时间从而使腔体内的 EO 浓度稳定下来。

注 1：电子传感器仅测量一个样品位置的 EO 气体浓度，而计算的 EO 气体浓度代表可用于 EO 气体分子的空间（体积）内的平均 EO 气体浓度。由于若干因素，例如 EO 传感器动态性能特征，EO 传感器在 EO 气体分子占据的体积内的放置，腔室内的潜在分层，特别是当灭菌剂由 EO 和稀释气体分子组成时，EO 在装载中的选择性吸收和吸附和由载荷所占的体积，计算所得的 EO 气体平均浓度和直接测量值有明显的不同

注 2：医疗保健机构不经常使用参数放行。

D. 11 产品的灭菌放行

D. 11.1 这个确认包含由指定人员（或由确认的自动化过程）对过程记录的正式审核，以验证并以文档证明物理周期变量在灭菌过程规范规定的公差范围内。如果参数放行已经批准并使用，过程参数符合规定时则产品允许放行。

灭菌过程的常规放行可用电子记录审核代替纸质记录的审核。同样，所需的签名可以是电子签名。电子签名和记录的使用者宜了解并满足我国和/国际上对此类文件的要求。过程记录的审核和放行的决定宜由合格的人员执行。

D. 11.2 不提供指南。

D. 11.3 不符合物理参数要求或出现 BI（若使用）的微生物生长，宜将灭菌产品进行隔离并对失败原

因进行调查。调查宜形成记录，且后续的产品处理宜根据相应的程序文件进行。

如果有一个控制或监测传感器参数失败，则该灭菌批不能被接受，除非

- a) 这个参数失败是有指定的原因，和
- b) 余下的传感器记录的数据满足规范要求。

如果决定对产品进行重新加工，宜确认产品及其包装系统对重复灭菌的适应性。宜考虑重复暴露于灭菌过程对产品功能和 EO 残留水平，和/或反应产物的影响。重新灭菌的记录可追溯到初始灭菌记录。

如果不清楚重复灭菌对产品包装系统的影响，产品在重新灭菌前宜重新包装。

D. 11.4 不提供指南。

D. 11.5 不提供指南。

D. 12 保持过程有效性

D. 12.1 通则

D. 12.1.1 为保证灭菌过程能持续地达到所需的产品无菌保证水平，宜评估产品和包装、过程和设备的任何变更。推荐使用系统的产品和过程变更控制系统。

通常用于确保持续灭菌能力的一个监测参数是产品生物负载。宜(按 ISO11737-1 的要求)定期监测产品的生物负载。若发现微生物数量和/或种类有明显改变，宜评估这些变化对灭菌过程的充分灭菌能力的可能影响。

在医疗保健机构中，建议定期审查清洁/净化过程有效性的数据，以确认该过程仍然有效并在随后的灭菌过程准备中提供足够的生物负荷的减少。在最终灭菌之前，宜目测检查被污染的医疗器械的清洁度。清洁度低的医疗器械不宜进行灭菌。宜建立相应的政策和程序以保证在灭菌前对医疗器械进行充分去污(见 ISO 17664 和 ISO 15883 系列)。

卫生保健机构必须从制造商那里获得医疗器械专用的详细的再加工指令，例如：拆卸。宜制定政策和程序，以确保医疗设备得到净化。

D. 12.1.2 宜建立用于控制和监测灭菌过程的设备校准的文件化程序，以确保灭菌过程能持续生产达到所需无菌保证水平和性能特征的产品。

D. 12.2 设备维护

D. 12.2.1 为了保证有效的，宜参照制造商的建议和设备特性建立保养计划，并按保养计划对设备进行预防性保养。保养程序宜文件化，保养人员宜经培训。

预处理、柜室和通风设备的日常保养和校验包括，但不限于：

- a) 垫圈和密封圈；
- b) 监测的压力表；
- c) EO 监测设备(如，环境和/或柜室)；
- d) 门的安全联锁装置；
- e) 压力释放安全阀或断裂盘；
- f) 过滤器(定期置换)；
- g) 蒸汽器/汽化器；
- h) 柜室夹层再循环系统；
- i) 柜室夹层系统；
- j) 声光报警；
- k) 温度和湿度传感设备；
- l) 蒸汽加热系统和供热系统；
- m) 抽真空设备(真空泵)；
- n) 称重设备；
- o) 阀；
- p) 压力传感器；
- q) 定时器；
- r) 记录仪；
- s) 空气/气体循环系统。

D. 12.2.2 未校验或未按要求保养的灭菌设备在灭菌周期期间能产生一个不准确的过程参数记录。如果这些数据用于产品放行，可能导致放行的产品未彻底灭菌。

D. 12.2.3 不提供指南。

D. 12.2.4 需定期审核保养记录，并根据显示的数据进行调整。

D. 12.3 再鉴定

D. 12.3.1 安装鉴定 (IQ) 的审核宜包括确认控制和监测设备的状态是否可接受。变更控制和预防性维护计划表明灭菌设备没有发生可能影响过程的更改或重大变更。

D. 12.3.2 运行鉴定 (OQ) 的审核宜包括在一年中发生的设备性能和工程变更的评估, 以确保初始运行鉴定 (OQ) 的结果仍然有效(参见图 D. 1)

为此, 通常的做法是进行设备的定期再鉴定, 再鉴定宜包括下列内容:

- a) 审核设备的安装鉴定 (IQ) 状态;
- b) 评估设备性能的趋势;
- c) 预处理区 (若使用) 的温度和相对湿度分布;
- d) 灭菌柜温度分布;
- e) 解析区 (若使用) 的温度分布。

再鉴定宜指示预处理区 (若使用)、灭菌柜或或解析区的性能自上一次 (再) 鉴定以来无重大变更。若再鉴定认为设备已发生变更, 宜重新进行运行鉴定的再鉴定。

注: 对于包含多个灭菌装载的较大预处理室或解析室, 若设备尚未发生重大变更, 则可以进行简化的再鉴定。简化再鉴定的依据宜形成文件。

D. 12.3.3 性能鉴定 (PQ) 的审核宜包括评估针对指定产品的灭菌过程是否保持有效。

考虑因素包括但不限于下列内容:

- a) 审核设备的安装鉴定 (IQ) 状态;
- b) 审核设备的运行鉴定 (OQ) 状态;
- c) 确定产品设计、制造和包装材料、过程挑战装置 (PCD)、供应商、制造区域或设施、装载方式或可能影响产品无菌的制造过程未发生重大变化;
- d) 确定产品生物负载、和/或产品生物负载对灭菌过程的抗力的未有明显增加, 该增加可能对灭菌过程使灭菌产品达到规定的无菌保证水平的能力造成不良影响;
- e) 确定自上一次鉴定以来, 灭菌过程在规范内运行;
- f) 确定灭菌过程没有发生可能影响产品无菌的变更;
- g) 审核尽管满足了过程规范, 但仍发生生物指示剂或过程挑战装置的无菌失效的情况, 以确定是否要进行再鉴定。

基于该审核, 灭菌专家宜确定所需的物理和微生物再鉴定的程度。该审核以及所做的决定宜形成文件。

对于审核结果, 有三种再鉴定的可选方案:

—全验证——包括 PPQ 和 MPQ

在某些状况下要进行全验证, 如, 产品/包装设计或方式(产生一个新的“最坏状态”条件、过程设计或设备/服务的明显变化。

—无需物理或微生物验证——在产品、包装、设备/服务和工艺无变动, 柜室性能和工程技术审核合格, 常规灭菌工艺在介入阶段运行可靠的情况下, 可用专业的判断的方法来证明在下一次审核前无需进行物理或微生物再鉴定。

—简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定 (MPQ/PPQ)——在某些特定的情况下可能需进行简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定 (MPQ/PPQ), 如验证产品生物负载中的内部过程挑战装置的抗力与产品装载生物负载的抗力的持续适宜性, 或在规定的的时间间隔后, 需提供自上次 (再) 鉴定以来没有无意中发生的变化的证据。通常, 简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定至少包括一个含有温湿度测量的部分周期或半周期暴露。在开发型灭菌柜内的部分周期也可用于支持再鉴定, 但生产型灭菌柜的再鉴定宜在生产型灭菌柜中进行。

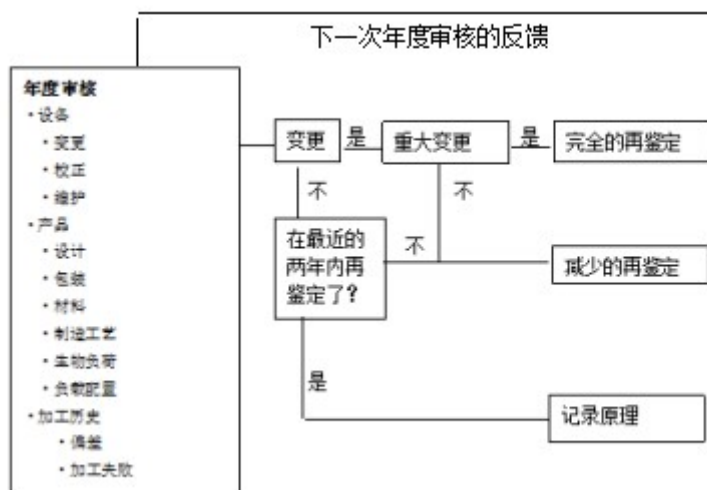
建议至少每两运行一次微生物性能鉴定周期并测量装载的温度和湿度 (微生物性能鉴定/物理性能鉴定), 以验证文件化的评审已收集了产品或灭菌过程的任何变更。

再鉴定也可包括验证若灭菌过程规范发生了变化, 则灭菌过程再鉴定宜包括确认产品满足 ISO10993-7 规定的环氧乙烷残留量范围要求。

对上述所有情况, 宜对所做的决定及其依据形成文件, 并制定再鉴定的评审计划。

年度审核

- 设备
 - 变更
 - 校准
 - 维护
- 产品
 - 设计
 - 包装



注：若需要确认多于一种的装载方式，在任何再鉴定活动中反映这一情况。

图 D.1 — 再鉴定决策树

D. 12. 3. 4 进行再鉴定用于确认微小变更的累积效应尚未影响到灭菌过程的有效性。

再鉴定可以包括允许的产品环氧乙烷残留量的验证，该残留量满足 ISO10993-7 规定的要求。

为确保未发生因疏忽造成的过程改变，并证实初始确认依然有效，宜至少每年进行正式的评估，以决定是否需对灭菌过程进行再鉴定。

再鉴定程序宜规定长年维持初始确认的有效性可接受的性能变异的范围和程度。

再鉴定程序宜规定逐年维持初始确认的有效性可接受的性能变化的范围和程度。

D. 12. 3. 5 宜针对不合格展开调查以确定不合格的根本原因。

宜评估不合格对再鉴定有效性的影响并记录所做决定的依据。关于再鉴定的进一步行动宜按质量管理体系的要求进行。

D. 12. 4 变更评估

D. 12. 4. 1 可能需要再进行再鉴定的事件包括但不限于以下变更：

- a) 灭菌器重大修理和重大变更（更换控制系统、重大重建、或安装新主要部件）
- b) 结构改变或位置变更；
- c) 常规灭菌时发生的无法解释的无菌失效（常规灭菌时发生的不明原因的灭菌失效）；
- d) 产品变更；
- e) 包装变更；
- f) 灭菌剂变更和/或灭菌剂呈现方式的变更；

- g) 待灭菌产品的呈现方式的变更或装载方式的变更；
- h) 装载密度的变更。

用于任何再鉴定的参考装载宜将可能发生的变更纳入考虑，从而确保参考装载能够代表发生变更的产品/配置。

D. 12. 4. 2

若材料、制造地点或过程方法变更将影响产品生物负载抗力，可能需进行再鉴定研究。该研究宜证实产品生物负载未增至某一水平或其抗力还不会导致使用的生物指示物或监视器材无效，或影响达到所需的无菌保证水平。

若材料、制造地点或**处理方法的变更**将影响产品的生物负载**菌量或抗力**，则可能需进行再鉴定研究。该研究宜证实产品的生物负载**或抗力**未增至**可能使得(之前的)内部挑战器(PCD)不再适用或使得所需的产品无菌保证水平(SAL)无法达到的水平**。

D. 12. 4. 3 若对装载或装载方式的再评价识别出可能影响灭菌过程有效性的变更，则宜在再鉴定研究中包括这些变更。

D. 12. 4. 4 无指南。

D. 12. 4. 5 无指南。

D. 12. 4. 6 无指南。

D. 12. 5 等效性评估

D. 12. 5. 1 过程等效性评估是一种用于证明两台(组)或多台(组)设备能够实施相同的经确认灭菌过程的方法。过程等效性不要求设备完全相同。即使设备实施灭菌过程的参数在统计学意义上不同，若它们均能够在规定的经确认过程的范围内实施该过程，则仍可认为所实施的过程是等效的。

多台设备的过程等效性评估旨在尽量减少过程确认的测试数量。灭菌过程宜在一台灭菌器中进行确认。如果其余设备已经实施过安装鉴定(IQ)和运行鉴定(OQ)，则它们可实施简化的性能鉴定(PQ)。等效性评估也可用于简化若干台设备的再鉴定。用于实施灭菌过程的设备通常由一台灭菌器或灭菌室及其辅助控制系统组成。灭菌过程设备可位于一家指定的处理工厂内，或者分布在若干家工厂中。这种设备可用于独立地实施相同的过程条件，并且可以采用完全相同的设计，或者可以采用不同的尺寸或辅助设备。

可通过过程数据分析结合微生物评价来建立过程等效性。过程数据宜证明候选设备在可接受的控制范围内运行(即，能够可靠地对产品实施经确认的过程参数)。数据分析宜确定该过程在已确认参数的规定公差内运行。微生物评价宜证明达到了所需的无菌保证水平。

D. 12. 5. 2 过程等效性准则

无论设备位于相同工厂内或不同工厂内，均可建立过程等效性。在建立过程等效性之前，宜满足以下准则：

- a) 根据章节 9 的要求，在至少一个现有系统中完成灭菌过程的完整确认。
- b) 安装鉴定(IQ)和运行鉴定(OQ)的研究结果形成文件并证明所有设备已经按照工程规范要求完成了安装并按照上述要求运行。。
- c) 过程定义包括过程所有阶段的公差并将其形成文件；以及
- d) 与候选设备和原设备之间的确认公差有关的过程数据分析。

D. 12. 5. 3 过程等效性确定

通过比较在每台设备中运行相同的经确认过程时获得的数据，能够建立一台设备与另一台设备的灭菌过程等效性。上述比较宜包括评价设备当运行常规生产装载时重复实施所需过程参数的能力。等效性评价涉及进行过程分析和评价、以及微生物评价。

D. 12. 5. 4 过程分析和评价

候选设备和原设备均运行已确认的过程，对运行过程有关的过程数据进行分析。宜收集候选设备的过程数据。

这些数据宜与特定灭菌过程的参数范围及原设备性能鉴定(PQ)中获得的结果进行比较。参数范围是在现有设备的灭菌过程的初始确认时确定的范围(包括本标准中的所有过程要求)。规范、接受准则、和托盘配置或装载方式宜与初始性能鉴定(PQ)相同。在确定等效性时待评价的实际参数一般是完整过程规范的一部分。

宜记录所选择的参数以及选择这些参数的依据。评价测试数据的集中趋势和数据的变异程度的统计学方法可用于该评价。AAMI TIR15. 提供了统计分析方法的例子。如果正常的试验数据失败，这些例子只是举例说明，是替代提供统计计算的指南的正常的要求和进行的步骤。若过程分析和评价不满足建立的接受准则，则无法证明过程等效性。

D. 12. 5. 5 预处理区或解析区的评价

除了解析区一般不涉及湿度之外，预处理区或解析区建立过程等效性的准则是相同的。宜进行评价，比较在每种环境中的装载温度分布和湿度分布。最少也宜评价装载内的温度和湿度的均匀性、以及该均匀性与预处理区或解析区的相应设定值和记录的控制变量之间的关系。

若不同设备使用不同的设定值或具有不同的控制范围，则无法确定它们具有等效性。若性能数据的分析结果证明在预处理结束时或解析结束时装载内的实际参数满足参数范围(例如温度分布、残留水平等)，则可建立预处理过程或解析过程的过程等效性。

D. 12. 5. 6 灭菌柜性能评价

宜进行评价，比较候选设备对装载实施的过程参数与性能鉴定(PQ)或实际生产中获得的数据。

在进行评价之前，宜定义灭菌过程中拟比较的关键过程和装载参数。这些参数是每个灭菌过程所特有的，但可以包括以下参数：

a) 装载参数：

- 1) 产品温度 - 在环氧乙烷保持期间装载内的温度及温度分布。
- 2) 产品湿度 - 在处理结束时装载内的湿度及湿度分布。

b) 过程参数：

- 1) 循环期间在选定时间点(如处理开始时和/或结束时)的灭菌柜湿度。湿度可直接测量获得，或者可基于注入蒸汽引起的压力上升获得；
- 2) 循环期间在选定时间点(如处理结束时或环氧乙烷保持期间)的灭菌柜过程温度；
- 3) 循环的环氧乙烷保持期间在选定时间点的灭菌柜环氧乙烷气体浓度(若对其进行测量)、或环氧乙烷压力上升值或气体重量。

c) 宜考虑的其他过程参数包括：

- 1) 循环期间在选定时间点的真空度和抽真空速率(ΔP /时间)。
- 2) 加湿时间和蒸汽注入速率(ΔP /时间)。
- 3) 环氧乙烷注入温度和速率(ΔP /时间)、以及环氧乙烷用量(重量、浓度、或压力)；以及
- 4) 空气或氮气注入速率(ΔP /时间)。

过程数据的分析用于指示过程满足现有过程参数范围及任何附加接受准则的能力是否等效。应分析获得的数据并将其形成文件，该文件将用于将来的过程等效性评估。

D. 12. 5. 7 微生物评价

微生物评价利用一个部分周期或半周期来证明灭菌过程能够在所有拟评价的设备中达到规定的最低指定产品的无菌保证水平。

注：若过程分析中使用的周期是一个部分周期或半周期并且包括微生物监测，则这些数据也可用于微生物评价。

除了达到指定产品的无菌保证水平之外，还宜评价其他因素，包括可能影响待灭菌产品的生物负载的灭菌地点或生产地点的变更。在生产地点和灭菌地点之间的距离增加可能导致更高的生物负载，尤其在产品本身支持微生物生长的情况下更是如此。生产环境的差异可能导致产品的生产过程具有比之前确认过的生产过程更高的生物负载或更高抗力的生物负载，即使产品本身不支持微生物生长依然如此。当在不同地点之间运输产品时，需评价的另一个因素是运输条件的差异，例如运输时间和季节影响(如温度、湿度等)。若需要，宜将产品保持在规定条件下以模拟运输的条件。

D. 12. 5. 8 结果评价

评价结果将确定不同的设备是否等效。若不同的设备是等效的，则简化的微生物性能鉴定(MPQ)的要求已经通过已进行的测试得到满足，无需进一步鉴定。若过程分析和评价的结论或微生物评价的结论是过程不等效，则宜声明过程是‘不等效’的，并且宜实施完整的性能鉴定(PQ)。

D. 12. 5. 9 等效性保持

等效性保持宜包括对每台设备、生产过程、产品装载、和灭菌过程的变更的审核，从而确保这些变更不改变等效性的最终结论。审核宜在发生变更前进行，并且宜为变更控制过程的一部分。若任何过程未能通过定期的等效性审核，则该过程宜视为不等效，并对其进行再鉴定。

D. 12. 5. 10 文件

涉及确定候选设备与现有灭菌过程设备是否等效的分析结果的所有决定宜形成文件。这些文件至少宜包括：

- a) 候选设备的完整规范，该规范包括设备的完整描述、操作规范、和公差，并且该规范包括或提供适用的操作程序、校准程序和维护计划的清单。该规范宜包括或引用按照本标准进行的现有安装鉴定(IQ)。
- b) 设备能够实施预期过程的证据或评估。该证据或评估宜包括或引用现有的运行鉴定(OQ)。

- c) 候选过程设备与现有已确认的过程设备的比较结果。该比较宜证明所有主要系统和关键参数均进行过评估, 包括统计分析(若使用)。
- d) 候选设备进行处理期间的产品状况的证据或评估, 它们用以证明与现有过程的等效性。
- e) 适用时, 对可能影响灭菌过程的杀灭率的任何附加因素的评价结果。
- f) 候选设备与在用于达到指定产品的无菌保证水平的现有确认研究中具体提及的设备等效的结论文件。该结论宜包括或引用为补充现有确认研究所进行的任何附加测试、以及为证实或鉴定从现有已确认的周期中进行产品常规放行所执行的任何其他测试(如残留量试验、头三批的功能性测试等)。
- g) 经灭菌专家和组织内常规变更控制活动或过程文件控制活动要求的其他人员批准;
- h) 经发布或变更以授权使用候选设备进行产品的常规处理的适用灭菌柜操作程序和规范的清单。

D. 12. 5. 11 产品

D. 12. 5. 11. 1 产品族

产品族是经确定具有相似或相同确认目的的产品组合。虽然可出于其他原因(环氧乙烷残留、生物负载、或生物相容性)而使用产品族, 但对于环氧乙烷灭菌, 产品族通常是指为了在微生物性能鉴定时确定产品已达到所需的无菌保证水平的目的而分组的产品。

环氧乙烷产品族可由相似产品的不同组合组成。例如, 一个产品族可包含仅有尺寸不同的一系列导管产品, 或包含使用相同材料在相同环境下制造的多种产品。当将产品归入产品族时, 宜基于它们对环氧乙烷灭菌过程的适宜性进行归类。

因为产品族中的所有产品经确定对灭菌过程具有比代表性产品或内部过程挑战装置(internal PCD)相同或更低的挑战性, 使用产品族简化了确认过程。产品族可由最难灭菌的产品来代表(通常称为“主产品”); 认为整个产品族对灭菌过程具有相同的挑战性, 或者它由产品过程挑战装置(internal PCD)来代表。

除了产品族之外, 一旦完成性能鉴定(PQ), 还可在常规的环氧乙烷灭菌中使用处理组。处理组是多个环氧乙烷产品族的集合, 这些产品族可在用于建立产品族的细节方面有所不同, 例如组成材料或包装材料、或制造商, 但是加工组中的每个产品族宜在同一灭菌过程中进行过确认。例如, 一组产品(静脉输液器械包)可组成一个产品族, 并且可归入包括另一组产品(如注射器产品族)的处理组中。处理组内的共性可以是代表该组中的那些产品的微生物挑战性的过程挑战装置(PCD)。当与最难灭菌的产品、代表性产品、或置于产品无菌屏障系统内的内部过程挑战装置比较时, 该处理组内的所有产品宜表现出对灭菌过程相同或更低的挑战性。

产品等效性的审核可在每个产品族或处理组内进行。或者可选择最难灭菌的产品或代表性产品用于鉴定研究。在下文中讨论了产品评价的几个方面。

D. 12. 5. 11. 2 确定对产品的不良影响

在确定能否将候选产品或候选包装系统追加到产品族或处理组中之前, 宜确定候选产品或候选包装系统是否仍保持功能性和有效性。设计或变更控制过程宜提供评价这些方面的系统。宜考虑功能性、完整性、稳定性、生物相容性、以及残留量, 并且宜特别考虑灭菌过程对可能包含在器械或部件中的药物的影响。对于含有某些类型的成品部件(例如含药组合包)的产品, 除了考虑灭菌过程对涉及产品的有效期的可能影响, 制造商还宜考虑关于这些部件的安全性和有效性的法规要求。

待测试产品的环氧乙烷过程宜对产品及其包装系统进行有代表性的挑战。宜有文件说明挑战过程与常规过程的差异, 并且产品鉴定宜证明这些参数对产品接受性来说是可接受的。

宜评价候选产品及其包装, 从而确定对产品环氧乙烷残留量的影响, 并且宜评价候选产品及其包装中任一者的任何变更对产品放行的影响。

评估时 ISO10993-7 宜作为指南。

D. 12. 5. 11. 3 确定产品设计的影响

宜审核候选产品的设计, 确定与现有产品或过程挑战装置相比, 候选产品是否存在可能对环氧乙烷、热量、或湿气穿透具有更大阻碍的任何变更或差异。例如, 可能的变更包括更长的内腔、更多的封闭处、更多的配合面或更大的产品密度。

针对初始产品功能性测试进行产品设计审核, 确保变更未对产品功能产生不良影响。

注: 评价通常不包括密封的并且在预期使用期间不暴露的器械区域。例如密封的中空注塑部件或密封的内腔。

D. 12. 5. 11. 4 确定产品材料和特性的影响

宜检查候选产品可能影响产品生物负载的任何特性差异, 例如生产工艺、工厂、地点、以及原材料种类和来源。宜审核组成材料以确保产品的环氧乙烷残留量不会更高或超过规定的范围。

D. 12. 5. 11. 5 确定无菌屏障系统的影响

宜检查候选产品的无菌屏障系统是否存在可能对环氧乙烷、热量、或湿气穿透具有阻碍的任何

因素。这些因素可包括减小的通气材料多孔性、更小的通气表面积、通气区域的封闭、或使候选产品与现有产品或产品内部过程挑战装置相比具有更大的灭菌过程挑战性的任何其他特征结构。此外，宜评价无菌屏障系统的变更对产品生物负载的影响以及对环氧乙烷残留量的影响。

D. 12. 5. 11. 6 确定装载方式的影响

宜检查候选产品的装载方式是否存在可能影响灭菌过程热动力响应的任何变更。这些变更可包括缠绕膜层数的增加、托盘的重新配置、或装载尺寸的变更、装载总密度的变更、或使候选产品具有更大的灭菌过程挑战性的任何其他变更。

D. 12. 5. 11. 7 产品追加评价的结论

若书面的技术审核的结果显示候选产品与现有产品或内部过程挑战装置相似，或者它们间的差异不显著或比目前已确认的产品或内部过程挑战装置的挑战性更小，则可将候选产品追加到产品族或处理组，无需进一步研究。如果 AAMI TIR28:2009[26], Annex A 用于评审，对问题的回答全部是‘No’，可以支持这个结论。这个结论的合理性宜由灭菌专家来说明，并宜记录。如果技术审核显示候选产品与目前已确认的产品或内部过程挑战装置相比可能具有更大的灭菌过程挑战性，则宜进行进一步研究。如果确定候选产品具有更大的灭菌过程挑战性，则不宜将其追加到现有产品族或处理组，而宜进行完整的性能鉴定（PQ）。该性能鉴定（PQ）能够：

- a) 用候选产品作为代表性产品来建立新的产品族或处理组；
- b) 为灭菌过程确定新的内部过程挑战装置；
- c) 确定候选产品与目前已确认的主产品等效；或
- d) 为候选产品建立新的灭菌过程。

附录 E

(规范性附录)

单批放行

E.1 通则

本附录规定了当产品量只够构成一次灭菌装载时，灭菌过程的产品放行要求，例如，研发阶段的新产品或临床试验产品。

注，需要注意的是，国家或地区的法规可能对临床产品另有规定。应执行有效的法规。

E.2 程序

E.2.1 评估已包装产品是否可以归入目前的灭菌产品族。评估考虑产品的组成、设计、包装、生物负载和装载密度。评估的结果，包括得出结论的理由，应形成文件。

E.2.2 若已包装产品可以归入目前的产品族，参考 12.5.2 和 D.12.5.2。

E.2.3 当没有现有的产品族，或已包装产品不能归入现有的产品族：

a) 从这批次中随机抽取样品，按 GB/T 19973.1 的要求检测这批次的平均生物负载。

b) 出具产置在灭菌装载各处的包装产品内的样品产品和内部 PCD 的无菌检查，包括最难灭菌的点，将外部 PCD 放在规定点的装载上。PCD 包含的 BI 应符合 GB18281.2 中 5 和 9.5 条款的要求

c) 将灭菌产品暴露于估计可使产品 SAL 小于 10^{-1} 和 PCD 降低 7~8 对数的低限过程参数短周期中

d) 从装载中取出内部 PCD、外部 PCD 和试验产品样品，按 ISO11737-2 要求进行无菌试验。

注，如果事先通过用比 E.2.3c) 的短周期更短时间的短期周期，已评估产品生物负载与内部 PCD 的抗力比较，并且样品产品的无菌试验无阳性的，那么，E.2.3c) 中的短周期时不需要进行样品的产品无菌试验。

e) 将装载通风至与环境条件一致。通风时间应足以使残留的 E0 不会在全灭菌周期中对新 PCD 造成不利的影晌[见下面的 f) 和 g)]

f) 发布在灭菌装载各处的，包括灭菌条件最难到达的点，放于包装产品内的新的内部 PCD。将外部 PCD 放在规定点的装载上。

注，这些点应包括那些温度监测点。

g) 将同一装载用标称的过程参数进行第二次灭菌，其灭菌周期至少是 c) 中的短周期的 2 倍以上(这是整周期)。

h) 从重新灭菌装载中取出外部 PCD 和内部 PCD，并进行无菌试验。

E.2.4 如果能满足下列要求，灭菌产品可以放行：

a) 产品生物负载的对灭菌过程的挑战性低于外部 PCD(如使用)和内部 PCD 的 BI。

b) 短周期的过程参数符合过程规范。

c) 装载用标称的过程参数进行重新灭菌,其灭菌周期至少是 c) 中的短周期的 2 倍以上(这是整周期)。

d) 整周期的过程参数符合过程规范。

e) 短周期的内部 PCD 和外部 PCD 的微生物试验无菌生长。

f) 短周期的样品的产品无菌试验无阳性。

注，如果事先通过用比 E.2.3c) 的短周期更短时间的短期周期，已评估产品生物负载与内部 PCD 的抗力比较，并且样品产品的无菌试验无阳性的，那么，E.2.3c) 中的短周期时不需要进行样品的产品无菌试验。

g) 整周期的 PCD 无微生物生长。

h) 产品的性能、稳定性和包装完整性符合整周期后要求。

i) 产品经短周期和整周期后，其 E0 残留符合 ISO10993-7 的要求。并满足全部的质量和法规要求。

注，从这一途径产生的信息和数据可用于支持将来灭菌过程的确认。

