



中华人民共和国国家标准

GB 18280.1—2015/ISO 11137-1:2006
部分代替 GB 18280—2000

医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

Sterilization of health care products—Radiation—Part 1:
Requirements for development, validation and routine control of a
sterilization process for medical devices

(ISO 11137-1:2006, IDT)

2015-12-31 发布

2017-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 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 7

5 灭菌因子的特征描述 7

6 过程和设备的特征描述 8

7 产品定义 9

8 过程定义 9

9 确认..... 10

10 常规监测与控制 12

11 灭菌产品的放行 13

12 过程有效性的保持 13

附录 A（资料性附录） 指南 16

参考文献 27

前 言

GB 18280 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》分为以下部分：

- GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求；
- GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量；
- GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南。

本部分为 GB 18280 的第1部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分部分代替 GB 18280—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》，与 GB 18280—2000 相比，主要技术内容变化如下：

- 增加了灭菌因子的特征描述；
- 增加了过程和设备的特征描述；
- 增加了产品定义；
- 增加了过程定义；
- 增加了灭菌放行；
- 增加了过程控制的有效性。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 11137-1:2006《医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。

与本部分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 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—2005 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的估计 (ISO 11737-1:1994, IDT)；
- GB/T 19973.2—2005 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 (ISO 11737-2:1998, IDT)。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会 (SAC/TC 200) 归口。

本部分起草单位：北京市射线应用研究中心、深圳市金鹏源辐照技术有限公司、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。

本部分主要起草人：胡金慧、林乃杰、徐红蕾、陈强、鲍矛、张悦。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB 18280—2000。

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,当医疗器械必需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)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,经过灭菌加工的批量产品中的任一件产品不能保证是无菌的,经过灭菌加工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。

本部分描述了医疗器械辐射灭菌程序的要求;满足了这些要求,就能提供合适的微生物杀菌活动的医疗器械的辐射灭菌过程;此外,也能确保杀菌活动是可靠的和可重复的,灭菌的结果也是可以预测的,因此,灭菌后存在于产品上的活微生物的概率就很低。无菌保证水平(SAL)由制定法规的主管部门确定,因国家而异(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 GB/T 19001,特殊要求见 YY/T 0287。这些质量管理体系标准认为,制造中有些过程的有效性不能完全通过后续产品的检验和测试来验证,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) 用于产品的清洁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。

本部分描述了确保正确地执行辐射灭菌过程相关的活动的要求。这些工作是为证明在预定的剂量范围内,辐射过程可以稳定地提供无菌产品,这些工作程序应是文件化的。

这些要求在本部分的正文中。指南在附录 A 中,不是标准正文,并不对审核员提供审核表。为便于理解要求,指南提供了解释和方法。指南中没有给出的方法,如果也能满足本部分的要求,也可以使用。

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合在一起,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。开发和确认过程可能是反复实施的,因此这些必要的活动不一定是连续的。实施不同的活动可能包括数个单独的个体和/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。

医疗保健产品灭菌 辐射

第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

1 范围

1.1 GB 18280 的本部分规定了医疗器械在辐射灭菌过程中的开发、确认和常规控制的要求。

注：本部分适用于医疗器械，但这些要求和提供的指南可以用于其他的产品和设备。

本部分适用于使用以下辐射源的辐照装置：

- a) 使用放射性核素钴-60 或铯-137；
- b) 电子加速器发出的电子束；
- c) X 射线发生器发出的 X 射线。

1.2 本部分未规定用于灭活诸如羊痒病、牛海绵状脑病、克-雅病等海绵状脑病病原体的灭菌过程的开发、确认、常规控制的要求。对于受此类病原体潜在污染的材料加工，在特定国家，有详细规定介绍。

示例：ISO 22442-1, ISO 22442-2 和 ISO 22442-3。

1.2.1 本部分未详述指定医疗器械为无菌的规定要求。

注：需关注指定医疗器械为无菌的地区和国家的要求，如：EN 556-1 或 ANSI/AAMI ST67。

1.2.2 本部分未规定用于医疗器械生产过程控制的质量管理体系。

注：本部分并不需要在制造中建立完整的质量管理体系，但质量管理体系中灭菌过程至少要控制的要素参照本部分中适用的条款（详见第 4 章）。应考虑到质量管理体系标准（见 YY/T 0287）在包括灭菌过程的医疗器械生产全过程中的应用。某些地区和国家对医疗器械的规定中，要求实施完整的质量管理体系，并由第三方审核该体系。

1.2.3 本部分不要求在辐射灭菌的确认和监测中使用的生物指示剂，也不要求使用药典中的无菌检查放行产品。

1.2.4 本部分未规定与辐照工厂的设计、运行操作相关的职业安全要求。

注：应考虑到一些国家有与辐射相关的职业安全规定。

1.2.5 本部分未规定已使用过的和再加工过的医疗器械的灭菌要求。

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 18280.2—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量（ISO 11137-2:2006, 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 10012-1 测量设备的质量保证要求 第 1 部分：测量设备的计量确认体系（Quality assurance requirements for measuring equipment—Part 1: Metrological confirmation system for measuring equipment）

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估计（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:确认灭菌过程的无菌试验
(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吸收剂量 absorbed dose

剂量 dose

传输到物质单位质量上的电离辐射能的量。

注1: 吸收剂量的单位是戈瑞(Gy), $1\text{ Gy}=1\text{ J/kg}(=100\text{ rad})$ 。

注2: 本部分中, 剂量一词指吸收剂量。

3.2

生物负载 bioburden

一件产品和/或无菌屏障系统上和/或其中活微生物的总数。

[ISO/TS 11139:2006]

3.3

生物指示物 biological indicator

包含对规定的灭菌过程有确定抗力的活微生物的测试系统。

[ISO/TS 11139:2006]

3.4

校准 calibration

在规定条件下, 为建立测量仪器或测量系统所指示的量值, 或实物量具或参考物质所代表的量值, 与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。

[VIM:1993, 定义 6.11]

3.5

变更控制 change control

对产品或程序所作的计划变更的合适性的评估和确定。

[ISO/TS 11139:2006]

3.6

纠正 correction

消除已发现的不合格的措施。

注: 纠正可连同纠正措施一起实施。

[GB/T 19000—2008]

3.7

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: 一个不合格可以有若干个原因。

注2: 采取纠正措施是为了防止再发生。

注3: 纠正与纠正措施之间有区别。

[GB/T 19000—2008]

3.8

D 值 D value; D_{10} value

在规定条件下,灭活 90% 的试验微生物总数所需的时间或剂量。

注: 在 GB 18280 中, D 值是指降低 90% 微生物污染所需的剂量。

[ISO/TS 11139:2006]

3.9

开发 development

详细制定过程规范的活动。

[ISO/TS 11139:2006]

3.10

剂量分布测试 dose mapping

在规定的条件下,对被辐射物质剂量分布与变化性的测量。

3.11

剂量计 dosimeter

对辐射有可重复出现、可测量的响应的器件或系统。可用于测量指定的剂量测量系统中的吸收剂量。

[ISO/TS 11139:2006]

3.12

剂量测量 dosimetry

用剂量计测量吸收剂量。

3.13

建立 establish

通过理论评价确定,并经试验证实。

[ISO/TS 11139:2006]

3.14

故障 fault

一个或多个过程参数超过规定的公差。

[ISO/TS 11139:2006]

3.15

医疗保健产品 health care product(s)

医疗器械,包括体外诊断用医疗器械,或医药产品,包括生物药品。

[ISO/TS 11139:2006]

3.16

安装鉴定 installation qualification; IQ

获得证据并文件化证据的过程,证明设备已按技术规范要求提供并安装。

[ISO/TS 11139:2006]

3.17

辐照容器 irradiation container

装载产品通过辐照装置进行辐射的容器。

注: 辐照容器可以是运输工具、推车、托盘、产品箱、货盘或其他容器。

3.18

辐照运营商 irradiator operator

负责产品辐照的机构。

3.19

最大可接受剂量 maximum acceptable dose

过程规范所规定的剂量,作为最大剂量,能被应用到规定产品而又不会危及产品的安全、质量和性能。

3.20

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、材料或者其他相似的或相关的物品。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。

[YY/T 0287—2003]

3.21

微生物 microorganism

在显微镜下可见的实体,包括:细菌、真菌、原生动物和病毒。

注:在确认和/或常规控制中,特定标准可能不要求证实灭活上述定义中识别的所有类型的微生物的灭菌过程的有效性。

[ISO/TS 11139:2006]

3.22

运行鉴定 operational qualification; OQ

获得证据,并形成文件化的过程,证明按照设备运行程序使用设备时,已安装的设备是在预定范围内运行。

[ISO/TS 11139:2006]

3.23

性能鉴定 performance qualification; PQ

获得证据,并形成文件化的过程,证明已安装且按运行程序运行的设备,能按预定的标准持续稳定地生产出满足产品规范要求的产品。

[ISO/TS 11139:2006]

3.24

预防措施 preventive action

为消除潜在不合格或其他不期望的潜在情况的原因所采取的措施。

注1:一个潜在不合格可以有若干个原因。

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。

[GB/T 19000—2008]

3.25

原始制造商 primary manufacturer

负责设计和制造医疗器械,当产品投放市场时,对产品的安全和性能负责的机构。

3.26

过程中断 process interruption

有意或无意的停止辐照过程。

3.27

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公差。

[ISO/TS 11139:2006]

3.28

过程变量 process variable

灭菌过程范围内的条件，其变化可改变灭菌有效性。

示例：时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

3.29

加工类别 processing category

可以一起灭菌的不同产品组成的组。

注：产品组合可以基于产品构成、密度或剂量等要求。

3.30

产品 product

过程的结果。

[GB/T 19000—2008]

注：对于本部分来说，产品是有形的，可以是原料、中间体、装配部件或医疗保健产品。

3.31

产品族 product family

可以用相同的灭菌剂量进行辐射的不同产品组成的组。

3.32

重新鉴定 requalification

为证实某指定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。

[ISO/TS 11139:2006]

3.33

供给服务 services

设备运行所必需的外部资源的供给。

示例：电力、水、压缩空气、排水。

3.34

规范 specification

被批准的阐明要求的文件。

3.35

规定 specify

在批准的文件中详细阐明。

[ISO/TS 11139:2006]

3.36

无菌的 sterile

无活微生物的。

[ISO/TS 11139:2006]

3.37

无菌 sterility

无活微生物的状态。

注：在实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法，见“灭菌”(3.39)。

[ISO/TS 11139:2006]

3.38

无菌保证水平 sterility assurance level; SAL

灭菌后单元产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语“SAL”使用了量值表示，通常是 10^{-6} 或 10^{-3} 。当应用这个量值到无菌保证水平时， 10^{-6} 的 SAL 拥有较低的值从而比 10^{-3} 的 SAL 提供更大的无菌保证水平。

[ISO/TS 11139:2006]

3.39

灭菌 sterilization

使产品无活微生物的经确认的过程。

注：在灭菌过程中，微生物灭活的性质是呈指数级的关系；这样在单个产品上微生物的存活能用概率来表示。虽然这个概率能被降到很低，但不可能降到零，见“无菌保证水平”(3.38)。

[ISO/TS 11139:2006]

3.40

灭菌剂量 sterilization dose

达到规定的无菌要求的最小剂量。

3.41

灭菌过程 sterilization process

达到规定的无菌要求而需要的一系列活动或操作。

注：这一系列的活动包括产品的预处理(如果需要)，在规定的条件下，暴露在灭菌因子下和必要的后处理。灭菌过程不包括灭菌之前的任何清洁、消毒和包装操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.42

灭菌因子 sterilizing agent

在规定条件下，具有充分的杀菌活力，使被灭菌物质达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

[ISO/TS 11139:2006]

3.43

无菌检测 test for sterility

产品暴露于灭菌过程后，在产品上完成的国家药典中规定的技术操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.44

无菌试验 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试验，作为开发、确认或重新鉴定的一部分而完成的技术操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.45

附加剂量 transit dose

产品或辐射源在非辐照位置和辐照位置移动期间产品吸收的剂量。

3.46

测量不确定度 uncertainty of measurement

表征合理地赋予被测量之值的分散性,与测量结果相联系的参数。

[VIM:1993]

3.47

确认 validation

为建立可持续生产出符合预期要求的产品的过程,获得、记录和整理结果的文件化程序。

[ISO/TS 11139:2006]

4 质量管理体系要素**4.1 文件**

4.1.1 应规定灭菌过程的开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 本部分相关的文件和记录应由指定人员评审和批准文件,文件和记录应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

4.2 管理职责

4.2.1 应对实施且满足本部分要求的职责和权利加以规定。按照 YY/T 0287—2003 的适用条款,这种职责和权利应授予有能力的人。

4.2.2 如果本部分的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利。

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—2003 的适用条款。

4.3.2 应规定产品的识别及可追溯性程序。这些程序应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

4.3.3 应规定用于满足本部分要求的包括用于测试目的的仪器工具的所有设备的校准程序,该程序应符合 YY/T 0287—2003 或 ISO 10012-1 的适用条款。

4.3.4 用于灭菌过程的开发、确认和常规控制的剂量测量应溯源到国家标准或国际标准并确定剂量测量不确定度的水平。

4.4 测量、分析和改进——不合格产品的控制

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—2003 的适用条款。

5 灭菌因子的特征描述**5.1 灭菌因子**

5.1.1 应规定在灭菌加工中使用的辐射的类型。

5.1.2 对于电子束或 X 射线,应规定电子束的能量水平。如果电子束的能量水平超过 10 MeV 或用于产生 X 射线的能量高于 5 MeV,应评估引起产品产生感生放射性的可能。评估的结果和引用的原理应文件化。

5.2 灭菌有效性

辐射灭活微生物或辐射在灭菌加工中的应用,已在相关文献中有广泛研究。上述文献提供了过程变量影响微生物灭活的方式的知识。本部分不要求进行涉及微生物灭活的综合性研究。

5.3 材料影响

辐射对于用于制造医疗器械的各种材料的影响在相关文件中已经有相关的论述,这些文献对采用辐射灭菌的医疗器械的设计和开发是有价值。本部分不要求进行材料影响的研究,但是要求进行辐射对产品影响的研究(见 8.1)。

5.4 环境考虑事项

应评估运行辐射灭菌过程对环境的潜在影响,且应识别环境保护的措施。若存在潜在影响,则应文件化评估活动;若控制措施可识别,则应规定和实施此控制措施。

6 过程和设备的特征描述

6.1 过程

识别过程的变量,以及规定对其进行监测和控制的方法。

6.2 设备

6.2.1 规定辐照装置及其运行的方法。必要时(见 12.5.1)修订辐照装置的规范并在辐照装置的使用期限内保留这些规范文件(见 4.1.2)。

6.2.2 用于控制和/或监测过程的软件应满足质量管理体系要求,提供文件化证据证明软件的使用符合设计要求。

6.2.3 γ 辐照装置的规范至少应包括以下内容:

- a) 辐照装置及其特征;
- b) 放射性核素的种类和活度,以及 γ 源的分布;
- c) 平面图,包括:辐照装置的位置;
- d) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见 10.3 和 10.4);
- e) 相关的传输系统的结构和操作说明;
- f) 传输的路径和传输速度的范围;
- g) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明;
- h) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明;
- i) γ 源位置的指示方式;
- j) 如果过程控制计时器或传输系统失败, γ 源自动回到储存位置和自动停止传输系统的方式;
- k) 如果 γ 源不在指定位置, γ 源自动回到储存位置及自动停止传输装置运动的方式并识别其对产品的影响。

6.2.4 电子束辐照装置的规范至少应包括以下内容:

- a) 辐照装置及其特征;
- b) 电子束的特点(电子的能量,以及如适用,平均电子流、扫描的宽度和均匀度);
- c) 平面图,包括:辐照装置的位置;
- d) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见 10.3 和 10.4);
- e) 相关的传输系统的结构和操作说明;

- f) 传输的路径和传输速度的范围；
- g) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明；
- h) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明；
- i) 指示电子束和传输系统正在运行的方式；
- j) 如果传输装置发生故障而影响剂量，停止辐照的方式；
- k) 如果电子束发生故障，停止传输装置运动的方式并识别受其影响的产品。

6.2.5 X 射线辐照装置的规范至少应包括如下内容：

- a) 辐照装置及其特征；
- b) X 射线的特点(电子束或 X 射线的能量，以及如适用，平均电子流、扫描的宽度和均匀度)；
- c) X 射线转换器的尺寸、材料及其结构的特性；
- d) 平面图，包括：辐照装置的位置；
- e) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见 10.3 和 10.4)；
- f) 相关的传输系统的结构和操作说明；
- g) 传输的路径和传输速度的范围；
- h) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明；
- i) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明；
- j) 指示电子束和传输系统正在运行的方式；
- k) 如果传输装置发生故障而影响剂量，停止辐照的方式；
- l) 如果 X 射线发生故障，停止传输装置运动的方式及识别受其影响的产品。

7 产品定义

7.1 应对待灭菌的产品包括包装材料加以规定。

7.2 应对产品、产品包装的变更或产品在包装中的位置摆放加以规定(见 12.5.2)。

7.3 应对产品的生产体系加以规定并实施，以保证产品在提交灭菌时的状态及其生物负载是可控的，不会危及灭菌过程的有效性。应证实这个生产体系有效，并根据 ISO 11737-1 确定生物负载。

7.4 如果为一个产品族建立灭菌剂量，应满足 GB 18280.2—2015 第 4 章定义的产品族的要求。

7.5 如果出于常规加工的目的使用加工类别，则应按照产品的文件化标准评估。评估应包括影响产品吸收剂量的产品相关变量和加工规范的考虑。应对评估的结果进行记录(见 4.1.2)。

7.6 应执行加工类别评估标准定期评审和构成加工类别的产品定期评审。应对评审的结果进行记录(见 4.1.2)。

8 过程定义

8.1 建立最大可接受剂量

8.1.1 应建立产品的最大可接受剂量。如用最大可接受剂量处理产品，产品在规定的寿命期间内应能满足其规定的功能要求。

8.1.2 建立最大可接受剂量的基本技术要求应包括：

- a) 有评估产品预定功能的设备；
- b) 有代表常规生产的产品；
- c) 一个有能力实施准确剂量的合适的辐射源(也见 8.4.1)。

8.2 建立灭菌剂量

8.2.1 应建立产品的灭菌剂量。

8.2.2 应从以下两种方法中选一种建立灭菌剂量的方法：

- a) 获得并利用生物负载数量和/或抗力的信息建立灭菌剂量；

注：建立灭菌剂量的方法和使用这些方法的条件详细叙述见 GB 18280.2—2015 中 6.1。

- b) 选择并证实 15 kGy 或 25 kGy 作为灭菌剂量；在证实 15 kGy 或 25 kGy 时，原始制造商应提供证据证明所选择的灭菌剂量能够满足规定的无菌要求（见 1.2.2）。

注：VD_{max}²⁵ 和 VD_{max}¹⁵ 方法及使用的条件描述见 GB 18280.2—2015 中 6.2。使用 VD_{max}²⁵ 和 VD_{max}¹⁵ 方法得到的无菌保证水平是 10⁻⁶。

8.2.3 建立灭菌剂量的基本技术要求应包括：

- a) 一个有能力的微生物实验室，按照 ISO 11737-1 做生物负载确定，按照 ISO 11737-2 做无菌试验；
- b) 有代表常规生产的产品；
- c) 一个有能力实施准确剂量的合适的辐射源。

注：辐射灭菌中剂量方面的指南见 GB/T 18280.3。

8.3 规定最大可接受剂量和灭菌剂量

应对产品的最大可接受剂量和灭菌剂量加以规定。

8.4 最大可接受剂量、验证剂量或灭菌剂量在不同辐射源之间的转换

8.4.1 最大可接受剂量的转换

将最大可接受剂量从最初建立剂量的辐射源转换到不同的辐射源上时，应作出评估以证明这两种不同的辐射源之间的辐照条件的差异不会影响剂量的有效性。该评估应被文件化且其结果应被记录（见 4.1.2）。

8.4.2 验证剂量或灭菌剂量的转换

8.4.2.1 验证剂量或灭菌剂量不允许从建立剂量的辐射源转换到不同的辐射源，除非：

- a) 有数据证明两个辐射源间的运行条件的差异对灭菌有效性没有影响；或
- b) 应用 8.4.2.2 或 8.4.2.3。

8.4.2.2 对于不含液态水的产品，验证剂量或灭菌剂量允许在以下辐射源间转换：

- a) 一座 γ 辐照装置和另一座 γ 辐照装置；
- b) 一座电子束发生器和另一座电子束发生器；或
- c) 一座 X 射线发生器和另一座 X 射线发生器。

8.4.2.3 对含液态水的产品，验证剂量或灭菌剂量允许在以下辐射源间转换：

- a) 一座 γ 辐照装置和另一座 γ 辐照装置；
- b) 操作条件一致的两座电子辐射源；或
- c) 操作条件一致的两座 X 射线辐射源。

9 确认

9.1 安装鉴定

9.1.1 应对辐照装置及其传输系统的操作程序加以规定。

9.1.2 过程和辅助设备,包括相关软件,应测试以证实其按照设计规范运行。应文件化测试方法,应记录测试结果(见 4.1.2)。

9.1.3 在安装期间,对辐照装置作出的任何修改应文件化(见 6.2.1)。

9.1.4 对于 γ 辐照装置,应记录源活度及单个源部件的位置的描述(见 4.1.2)。

9.1.5 对于电子束辐照装置,电子束的特征(电子能量、平均束流量,以及如果适用,扫描的宽度和均匀度)应被确定并记录(见 4.1.2)。

9.1.6 对于 X 射线辐照装置,X 射线的特征(电子或 X 射线的能量、平均束流量,以及如果适用,扫描的宽度和均匀度)应被确定并记录(见 4.1.2)。

9.2 运行鉴定

9.2.1 运行鉴定(OQ)之前,应证实所有仪器设备经过校准,包括:用于监测、控制、指示或记录的测试仪器设备(见 4.3.3)。

9.2.2 通过辐射均匀材料的代表产品执行 OQ 以证明设备有能力实施灭菌过程(灭菌过程见第 8 章)要求的剂量范围。OQ 应证明安装后的辐照装置根据可接受的标准有能力运行并实施合适的剂量。

9.2.3 执行剂量分布测试以刻画出辐照装置的关于剂量分布(见 9.2.4)和剂量变化性(见 9.2.5)的特性。

注:剂量分布测试的指南见 GB/T 18280.3。

9.2.4 应使用均匀密度的材料,装填至辐照容器设计规范容积的上限,进行剂量分布测试。剂量计应用于测定在均匀材料中、不同已知深度位置的剂量。在剂量分布测试过程中,辐照装置中应有足够数量的、装载有相同材料至设计规范容积上限的辐照容器,以有效模拟完全满载的辐照装置的辐射效果。

9.2.5 应在剂量分布测试中使用足够数量的辐照容器,以确定辐照容器间的剂量分布和变化性。

9.2.6 如果传输路径不止一个,应对用于加工产品的每个路径作出剂量分布测试。

9.2.7 应确定过程中断对剂量造成的影响并记录(见 4.1.2)。

9.2.8 剂量分布测试的记录应包括对辐照容器、辐照装置运行条件、被辐射的材料、剂量测量和得出结论的描述(见 4.2.1)。

9.2.9 对于 γ 辐照装置,应建立时间设定或传输装置速度和剂量间的关系。

9.2.10 对于电子束和 X 射线辐照装置,在进行剂量分布测试时,束(见 9.1.5 或 9.1.6)的特征变化应在电子束和 X 射线辐照装置规范(见 6.2.4 或 6.2.5)的限制内。

9.2.11 对于电子束和 X 射线辐照装置,应建立束(见 9.1.5 或 9.1.6)的特征、传输装置速度和剂量间的关系。

9.3 性能鉴定

9.3.1 执行剂量分布测试时,应按照规定的装载模式装载产品,以便:

- a) 确定最大与最小剂量值和位置;
- b) 确定最大与最小剂量和日常监测位置的剂量间的关系。

9.3.2 应规定产品的灭菌方式,包括:

- a) 包装产品的尺寸和密度;
- b) 产品在包装中的位置摆放;
- c) 对辐照容器的描述(如果在一个辐照装置中使用多种辐照容器);
- d) 对传输途径的描述(如果在辐照装置中有多个传输路径)。

9.3.3 应对每个同类加工类别进行剂量分布测试(见 7.5)。

9.3.4 在常规加工中,如果辐照容器部分装载,应确定并记录辐照容器部分装载对以下方面的影响:

- a) 辐照容器内剂量分布;

b) 辐照装置中其他辐照容器中的剂量和剂量分布。

9.3.5 应用足够数量的辐照容器执行剂量分布测试以确定辐照容器间剂量的变化性。

9.3.6 用于加工产品的每一个传输路径都要做剂量分布测试。

9.3.7 对 γ 和 X 辐照装置,剂量分布测试应被执行,以识别能和已做剂量分布测试的产品一起加工的产品或加工类别(如加工类别被使用)。应确定在辐照装置中不同密度的产品对剂量的影响以定义能在一起加工的产品,即加工类别。

9.3.8 剂量分布测试的记录应包括对辐照容器、装载模式、传输路径、辐照装置运行条件、剂量测量和得出的结论的描述(见 4.1.2)。

9.4 确认的评审和批准

9.4.1 在安装鉴定(IQ)、运行鉴定(OQ)和性能鉴定(PQ)中获得的信息应得到评审。应记录评审的结果(见 4.1.2)。

9.4.2 过程规范的制定应考虑这些信息和评审的结果(见 4.1.2)。

9.4.3 对于 γ 辐照,过程规范应包括:

- a) 对包装产品的描述,应包括:尺寸、密度和产品在包装中的位置摆放(见第 7 章和 9.3.2)及可接受的偏差;
- b) 产品在辐照容器中的装载模式(见 9.3.1);
- c) 使用的传输路径(见 9.3.6);
- d) 最大可接受剂量(见 8.1);
- e) 灭菌剂量(见 8.2);
- f) 对于支持微生物生长的产品,从制造到完成辐照之间的最大时间间隔;
- g) 常规剂量计监测位置;
- h) 监测位置的剂量和最大与最小剂量间的关系(见 9.3.1);
- i) 对多次辐射的产品,每次辐射再定位的要求。

9.4.4 对电子束和 X 射线的辐照,过程规范应包括:

- a) 对包装产品的描述,包括:尺寸、密度和包装中产品的位置摆放(见第 7 章和 9.3.2);
- b) 产品在辐照容器中的装载模式(见 9.3.1);
- c) 使用的传输路径(见 9.3.6);
- d) 最大可接受剂量(见 8.1);
- e) 灭菌剂量(见 8.2);
- f) 对于支持微生物生长的产品,从制造到完成辐射之间的最大时间间隔;
- g) 常规剂量计监测位置;
- h) 监测位置的剂量和最大与最小剂量间的关系(见 9.3.1);
- i) 辐照装置的操作条件和限制(例如:束的特征和传输装置速度);
- j) 对多次辐射的产品,每次辐射再定位的要求。

10 常规监测与控制

10.1 应规定在辐照前、中、后的产品处理和保持产品完整的程序。

10.2 在产品接收、装载、卸载、处理和放行中,应执行产品计数和核对产品数量的系统。任何数量上的差异应在加工和/或放行前得到解决。

10.3 应隔离未辐照和已辐照的产品。

10.4 辐射的视觉指示剂不能作为充足辐射加工的证据或作为区别已辐照产品与未辐照产品的唯一

方法。

10.5 产品应按照过程规范装在辐照容器中(见 9.4.3 或 9.4.4)。

10.6 剂量计应放在预先确定的常规监测的位置。辐照后,应对剂量计进行测量、记录(见 4.1.2)并分析结果。

10.7 布放剂量计的频率应足够以证实过程是受控的。应对频率和规定频率的依据加以规定。

10.8 对于 γ 辐照装置:

- a) 定时器的设定和/或传输装置速度应根据源衰变的文件化程序调整;
- b) 源位置、定时器设定和/或传输装置速度和辐照容器的传输应得到监测和记录(见 4.1.2)。

10.9 对于电子加速器和 X 射线辐照装置,应对电子束的特征(见 9.1.5 和 9.1.6)和传输装置速度进行监测和记录(见 4.1.2)。

10.10 如果过程中断和/或发生过程不合格,应连同所采取的措施一同记录(见 4.1.2)。

10.11 辐射加工的记录应有辐照日期和可溯源的批记录(见 4.3.2)。

11 灭菌产品的放行

11.1 产品放行之前,应完成所有周期性的检测、校准、维护任务和必要的重新鉴定,并记录结果(见 4.1.2)。

11.2 应规定对记录的审核和产品放行的程序(见 4.1.2)。程序中应规定灭菌过程的合格标准(见 9.4.3 或 9.4.4),要考虑测量系统的不确定度。如不能满足这些要求,产品作为不合格品按照 4.4 处理。

根据 YY/T 0287—2003 中质量体系无菌产品放行的规定,应有产品制造和检验的附加记录。

12 过程有效性的保持

12.1 持续有效性的证明

12.1.1 总则

灭菌剂量的持续有效性应用如下方式证明:

- a) 确定生物负载以监视与生物负载规定限度相关的产品中存在的微生物数量;
- b) 执行灭菌剂量审核以监测产品上的生物负载的辐射抗力。

注:灭菌剂量的审核方法描述见 GB 18280.2—2015,包括生物负载的确定。

12.1.2 生物负载确定的频率

12.1.2.1 当产品的平均生物负载大于或等于 1.5 时,生物负载确定的最大时间间隔为 3 个月。

12.1.2.2 当产品的平均生物负载小于 1.5,且用以下 a)或 b)方法时,生物负载确定的最大时间间隔为 3 个月:

- a) 使用方法 2(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量;或
- b) 选用 25 kGy 作为灭菌剂量(见 8.2.2)。

12.1.2.3 当产品的平均生物负载小于 1.5,且用以下 a)或 b)方法时,生物负载确定的最大时间间隔为 1 个月:

- a) 使用方法 1(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量;或
- b) 选用 15 kGy 为灭菌剂量(见 8.2.2)。

12.1.2.4 如果产品批的时间间隔大于 1 个月或 3 个月,在适用时(见 12.1.2.1、12.1.2.2 和 12.1.2.3),每个产品批应进行生物负载确定。

12.1.2.5 如果生物负载确定的结果超过规定的限值,则依据 ISO 11737-1 的方法作调查。如果调查的结果显示生物负载确定的结果是真实的,则按照 4.4 采取措施并立即进行灭菌剂量审核。根据灭菌剂量审核的结果,按以下 a)或 b)继续:

- a) 如灭菌剂量审核失败,依据 12.1.3.5 采取措施。
- b) 如灭菌剂量审核成功,生物负载继续超出规定的限值,使用剂量审核之前的灭菌剂量继续灭菌,且:
 - 1) 如果使用方法 1(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量,继续使用 3 个月的剂量审核时间间隔,直到生物负载回到规定限值以下或重新建立灭菌剂量;
 - 2) 如果使用方法 2(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量,继续使用 3 个月的剂量审核时间间隔直至符合 12.1.3.2;
 - 3) 如果选用 25 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{25} 方法证实且平均生物负载小于 1 000,继续使用当前所用的灭菌剂量审核的频率;
 - 4) 如果选用 25 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{25} 方法证实且平均生物负载大于 1 000,采用其他方法建立灭菌剂量;
 - 5) 如果选用 15 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{15} 方法证实且平均生物负载小于 1.5,继续使用当前所用的灭菌剂量审核的频率;
 - 6) 如果选用 15 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{15} 方法证实且平均生物负载大于 1.5,采用其他的方法建立灭菌剂量。

12.1.3 灭菌剂量审核的频率

12.1.3.1 开始确定剂量审核的时间间隔时,下面 a)、b)两种方法可任选其一:

- a) 选择 3 个月为剂量审核间隔。
- b) 确定灭菌剂量审核的最初的时间间隔的依据应被制定且文件化;在制定依据时,需考虑并记录如下方面的评审和达成的结论,至少是:
 - 1) 生物负载规定的限值;
 - 2) 生物负载确定的现有数据,获得这些数据的时期和构成生物负载的微生物特性;
注:微生物特性可以基于菌落或细胞形态、菌种特性、选择培养等。
 - 3) 组成生物负载的微生物的抗力的现有数据;
 - 4) 建立灭菌剂量的方法及其稳定性;
 - 5) 用于常规加工的剂量与灭菌剂量的差异及其差异的稳定性;
 - 6) 组成产品的材料,特别是天然材料的使用和材料微生物质量的控制;
 - 7) 制造过程,特别是影响生物负载或其抗力的制造步骤;
 - 8) 制造过程的控制与监测程序;
 - 9) 产品批的制造之间的时间间隔;
 - 10) 制造环境,特别是微生物控制与监测范围和一段时期内关于制造环境稳定性的现有数据;
 - 11) 在制造区域工作的人员的健康、清洁和着装的控制;
 - 12) 在同一个产品族中的其他产品的微生物质量的有效数据。

12.1.3.2 符合以下情况时,剂量审核周期可以延长:

- a) 在先前选定的时间间隔内,执行了至少连续的 4 次剂量审核,且 4 次剂量审核的结果既不要求增加灭菌剂量也不要求重新建立灭菌剂量。
- b) 在上述 a)中规定的相同时期内,有数据证明在生物负载规范内的生物负载的稳定性;这些数据包括:

- 1) 至少每 3 个月执行一次生物负载确定;
- 2) 生物负载的特征描述(例如:菌落或细胞形态,菌种特性,选择培养)。
- c) 与生物负载相关的产品制造是受控制的,且通过执行在 YY/T 0287—2003 中为无菌医疗器械识别确定的质量管理体系的要素证明上述控制的有效性。

12.1.3.3 除非 12.1.3.4 适用,剂量审核的最大时间间隔是 12 个月。

12.1.3.4 如果产品批的制造之间的时间间隔大于在 12.1.3.1 和/或 12.1.3.2 确定的时间间隔,则对于每个产品批次都应执行灭菌剂量审核。

12.1.3.5 如果灭菌剂量审核不成功,按照 GB 18280.2—2015 中第 10 章采取措施。灭菌剂量审核的频率不得大于 3 个月,直至:

- a) 完成灭菌剂量审核失败的原因或生物负载增加的原因的调查,并执行纠正和/或纠正措施;
- b) 完成用于确定灭菌剂量审核的时间间隔的依据的评审,如必要,规定新的剂量审核的时间间隔。
- c) 延长灭菌剂量审核的时间间隔满足 12.1.3.2 的要求。

12.2 再校准

用于控制、指示和记录灭菌过程的仪器设备的准确性和可靠性应按照 4.3.3 做周期性校验。

12.3 设备维护

12.3.1 预防性维护应按文件程序作出计划并执行。应保存维护记录(见 4.1.2)。

12.3.2 维护计划、维护程序和维护记录应由指定人员定期进行评审,评审结果应形成文件并归档。

12.4 设备的重新鉴定

12.4.1 灭菌过程的重新鉴定应针对规定的产品和特定的设备进行,按照规定的时间间隔或在变更评估之后执行(见 12.5)。重新鉴定所涉及的范围应被证明是适当的。

12.4.2 重新鉴定程序应加以规定,重新鉴定的记录应保存。

12.4.3 重新鉴定的数据根据文件化的程序中可接受的标准评审。保持重新鉴定数据的评审记录,以及当不满足可接受标准时采取的纠正和纠正措施。

12.5 变更评估

12.5.1 辐照装置的任何可能引起剂量或剂量分布的变更应得到评估。如果变更会导致剂量和/或剂量分布的变化,则应重复做部分或全部的安装鉴定、运行鉴定和/或性能鉴定(见 9.1、9.2 或 9.3)。应记录评估的结果和评估的依据。

12.5.2 应评估产品、产品包装以及产品装载模式的变更对于灭菌过程适合性的影响,应根据变更的特性识别并实施必需进行的过程定义或性能鉴定,应记录评估的结果和评估的依据(见 4.1.2)。

附 录 A
(资料性附录)
指 南

注 1: 本附录中所列出的指南不能作为评估遵守本部分的清单,指南的目的是通过提供解释和用于实现特定要求的可接受的方法,从而有助于获得一个对本部分的一致理解和执行。可以使用本指南之外的其他方法,但是应证明所选方法的使用是有效遵守本部分的。

注 2: 为便于检索,附录中的编号与标准中相应部分的编号一致。

A.1 范围

A.1.1 无指南提供。

A.1.2 无指南提供。

A.1.2.1 无指南提供。

A.1.2.2 对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制,必须有效执行已被定义并文件化的程序。此类程序通常被认为是质量管理体系的要素。通过标准化地参考医疗器械质量管理体系标准 YY/T 0287—2003,本部分识别并规定了质量管理体系的要素,这些要素对于灭菌过程的有效控制是必要的。本部分既不要求执行符合 YY/T 0287—2003 的完整的质量管理体系,也不要求第三方机构评估本部分规定的质量管理体系的要素。应当注意在某些国家和地区现存的医疗器械制造的质量管理体系及第三方机构对此类体系的评估的法规要求。

A.1.2.3 因为已很好地建立了灭菌效果和辐照剂量之间的关系,因此在辐射灭菌确认和过程监测中不推荐使用生物指示物。

A.1.2.4 无指南提供。

A.1.2.5 无指南提供。

A.2 规范性引用文件

规范性引用文件给出的要求是本部分的要求,但引用程度仅在于本部分的引用部分;引用部分可能是整个标准或仅限于特定条款。

A.3 术语和定义

无指南提供。

A.4 质量管理体系要素

见 A.1.2.2。

A.4.1 文件

YY/T 0287—2003 中 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录的控制要求。在 YY/T 0287—2003 中,文件的要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生、控制。

A.4.2 管理职责

YY/T 0287—2003 中 5.5 规定了责任和权利方面的要求,人力资源方面的要求见 YY/T 0287—2003 中 6.2。

YY/T 0287—2003 中,管理职责的要求涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权利和沟通,以及管理评审。

灭菌过程的开发、确认和常规控制可以包括许多独立的参与方,每个独立的参与方负责某些要素。本部分要求定义承担特定职责的参与方,同时要求这些定义形成文件。权利和职责的定义要在参与方的质量管理体系中形成文件。要求承担本部分规定要素职责的参与方指派这些要素给有能力胜任的人员,这些人员的能力通过合适的培训与获得相应资格予以证明。

辐射灭菌包括两个主要参与方:原始制造商和辐照运营商。辐照运营商可以是提供灭菌服务的专业供应商,也可以是拥有辐照装置的原始制造商。在这种情况下,原始制造商和辐照运营商有互相独立的质量管理体系并且在合同或技术协议中定义了各自的权利和职责。原始制造商和辐照运行商的主要职责,划分如下:

- a) 原始制造商:
 - 建立灭菌剂量;
 - 开发产品族;
 - 建立最大可接受剂量;
 - 性能鉴定;
 - 控制制造过程,包括满足提交给辐照运营商的产品的规范,即产品密度、位置摆放、尺寸;
 - 提交给辐照运营商的规范的修改;
 - 产品的变更控制,包括影响加工类别的产品相关变量的评审;
 - 灭菌前,产品“无菌”标识的控制;
 - 产品放行。
- b) 辐照运营商:
 - 安装鉴定;
 - 运行鉴定;
 - 控制辐照过程;
 - 辐照装置的变更控制;
 - 辐射剂量证明书;
 - 开发加工类别。

A.4.3 产品实现

注: YY/T 0287—2003 中,产品实现的要求涉及产品生命周期,包括顾客要求的确定、设计和开发、采购、生产控制和监测与测量设备的校准。

A.4.3.1 采购要求见 YY/T 0287—2003 中 7.4。特别需要注意的是 YY/T 0287—2003 中用于采购产品确认的条款 7.4.3 适用于来自组织之外的一切产品和服务。

A.4.3.2 识别和可追溯性方面的要求见 YY/T 0287—2003 中 7.5.3。

A.4.3.3 监测和测量设备校准的要求见 YY/T 0287—2003 中 7.6。

A.4.3.4 辐射灭菌剂量测定指南见 GB/T 18280.3。

A.4.4 测量、分析和改进——不合格产品的控制

不合格品控制程序和纠正措施程序分别见 YY/T 0287—2003 中 8.3 和 8.5.2。

在 YY/T 0287—2003 中,测量、分析和改进的要求涉及过程监测、不合格品控制、数据分析和改进(包括纠正措施和预防措施)。

A.5 灭菌因子的特征描述

A.5.1 灭菌因子

对于超出特定能量水平的电子或 X 射线,应对已辐照产品中诱发放射性的潜在可能性进行评估,评估应基于现有的文献及感生放射性的测量和/或感生放射性的模拟计算。

使用试验和理论兼顾的处理方法进行评估的例子,如:Grégoire *et al.* ^[21]。它的研究报告给出了许多医疗器械所用的材料的感生放射性的测量计算值,这些材料经过 7.5MeV 的电子束转化产生的 X 射线的辐射,剂量高达 50 kGy。这些材料是:

- a) 基本不产生放射性的材料(非金属的碳氢化合物为材质的材料,如聚乙烯和聚苯乙烯);
- b) 可能产生可测量的且低水平放射性的材料(如不锈钢和黄铜);
- c) 应对可能产生较高水平的放射性的材料(如钽)进行详细评估。

对于以上所列材料之外的其他材料(如银和金),也要根据它们产生放射性的可能性进行详细的评估。

A.5.2 灭菌有效性

无指南提供。

A.5.3 材料影响

无指南提供。

A.5.4 对环境的考虑

环境管理体系的原则适用于辐射灭菌过程。GB/T 24001 提供了一个环境管理体系的标准。GB/T 24040 提供了设计产品周期评估研究的指南。评估应包括即将被辐照的材料是否有可爆或易燃的性质。

A.6 过程和设备的特征描述

注:本活动的目的是定义用于灭菌过程和灭菌过程操作中的仪器设备。

A.6.1 无指南提供。

A.6.2 无指南提供。

A.7 产品定义

注:产品定义的目的是定义即将被灭菌的产品以及确定灭菌前产品的微生物质量。

A.7.1 无指南提供。

A.7.2 无指南提供。

A.7.3 目的是保证生物负载的稳定且低水平,同时考虑原材料的性质、产品包装及灭菌前的程序。该目的一般通过在医疗器械制造过程中执行符合 YY/T 0287—2003 要求的质量管理体系来实现。

A.7.4 见 GB 18280.2—2015 第 4 章。

A.7.5 一个加工类别里所包含产品的评估准则是辐射灭菌方式所特有的,此准则不适用于其他灭菌方

法(例如环氧乙烷和蒸汽灭菌)。

对于 γ 射线或 X 射线辐照装置,产品的常规加工是在包含许多辐照容器的辐照装置中进行的。在运行鉴定(OQ)的剂量分布测试期间,应确定临近辐照容器中的产品对剂量的影响,并可提供可同时进行辐照的产品信息。此剂量分布测试信息也用于评估一个加工类别里所包含的产品,使辐照运营商可安排产品的辐射加工。

对于 γ 射线和 X 射线装置,评估一个加工类别里所包含的产品的两个主要标准是拥有相似的剂量要求(灭菌剂量和最大可接受剂量)和相似的剂量吸收特性(如密度和装载模式)。通常,一个加工类别里所包含的产品是基于在相同的定时器设定值下加工产品的能力,同时按此定时器设定值辐射的产品的剂量不超出加工类别中产品的剂量限值。如果没有执行运行鉴定的剂量场分布测试以确定一个加工类别里所包含的产品的范围,那么包含于加工类别里的每类产品都应进行剂量场分布测试。

电子束辐照装置相比于 γ 射线和 X 射线辐照装置来讲,在性能鉴定中需要做更多单独的产品剂量分布测试。当然,为减少剂量分布测试的数量,产品可合并加工类别。只有当产品、包装和辐照容器中产品的装置模式致使产品能在相同的过程参数条件下加工,并且不超出加工类别里的产品规定的剂量限值的情况下,才可将产品归入同一加工类别。应考虑产品在辐照容器中的数量、分布和位置摆放,以及质量的密度和分布。

对产品相关变量的修改会影响产品剂量和加工规范,并能改变加工种类里的产品组成;当作出修改时应定义新的加工类别。这些产品相关的变量包括:

- a) 纸箱的尺寸;
- b) 含产品的纸箱的重量;
- c) 产品在纸箱内的摆放位置;
- d) 每个纸箱中产品项目的数量;
- e) 灭菌剂量;
- f) 最大可接受剂量。

A.7.6 加工类别的评审周期通常是一年。

A.8 过程定义

注:过程定义的目的是建立应用于规定产品灭菌过程的最大可接受剂量和灭菌剂量(见第 7 章)。

A.8.1 建立最大可接受剂量

A.8.1.1 在规定的产品生命周期内的质量、安全和性能的保证首先应从选择合适的材料开始(见 AAMI TIR 17^[16])。通常,在设计材料测试计划时,以下的变量应被评估:

- 原材料;
- 制造过程;
- 辐射剂量;
- 辐射类型;
- 辐照后的储存情况。

测试计划应包括功能性评估和包括生物安全性(ISO 10993-1)在内的安全性评估,同时测试计划应按照特定的可接受标准采用合适的测试进行。

从测试计划中获得的剂量用于确定产品的最大可接受剂量。

测试计划中应包括一个进一步的必要措施以获得支持性证据,该证据表明产品在其规定的生命周期内满足产品的可接受标准。采用加速老化试验比真实老化试验更快获得此类信息。辐射对产品的不

利影响在较高温度的情况下发展的更快,同时,也可制定将加速老化中热感应变化和真实老化中热感应变化相联系的建议(见 AAMI TIR 17^[16])。当然,加速老化试验不能代替真实老化试验。

更多有关剂量测量方面的指南见 GB/T 18280.3—2015 中第 6 章。

A.8.1.2 辐射灭菌剂量测量方面的指南由 GB/T 18280.3 中给出。

A.8.2 建立灭菌剂量

A.8.2.1 见 GB 18280.2—2015。

A.8.2.2 关于 8.2.2 a),为采用此方法建立灭菌剂量,以下方法适用:

- 1) 组成生物负载的微生物数量和抗力的信息可用于建立平均生物负载大于或等于 0.1 的产品的灭菌剂量(见 GB 18280.2—2015 中第 7 章);
- 2) 组成生物负载的微生物抗力的信息可用于建立任何具有平均生物负载的产品的灭菌剂量(见 GB 18280.2—2015 中第 8 章)。

关于 8.2.2 b),在 GB 18280.2—2015 第 9 章中,描述了证实灭菌剂量为 25 kGy 适用于平均生物负载小于或等于 1 000 的产品,或证实灭菌剂量为 15 kGy 适用于平均生物负载小于或等于 1.5 的产品。

A.8.2.3 无指南提供。

A.8.3 规定最大可接受剂量和灭菌剂量

无指南提供。

A.8.4 最大可接受剂量、验证剂量和灭菌剂量在不同辐射源之间的转换

A.8.4.1 最大可接受剂量的转换

最大可接受剂量在与最初建立此剂量的辐射源不同的辐射源上的有效性的评估应考虑辐照时的剂量率与产品温度。剂量率越高则产品的有害影响越低。在低剂量率情况下(γ 射线或 X 射线)鉴定的产品需要最低限度的鉴定以证明材料在高剂量率情况(电子束)下的兼容性。相反,适合高剂量率情况的材料在应用于低剂量率情况时可能要求更多的鉴定。

如果剂量率和产品温度相当,那么在同类型辐射源之间的转换是合适的。

A.8.4.2 验证剂量或者灭菌剂量的转换

A.8.4.2.1 在剂量率差异很大的辐射源之间进行验证剂量和灭菌剂量的转换时,应考虑不同的剂量率能提供不同的灭菌效果。灭菌有效性不受剂量率变更的影响的证明为转换的许可提供必要的证据。

A.8.4.2.2 试验证据表明,当辐照不含有液态水的产品时,灭菌有效性与源的运行条件是互相独立的;因此允许转换。

关于 8.4.2.2 b),不同辐射源间的转换应考虑剂量率的差异,剂量率能改变灭菌有效性。转换不会改变灭菌有效性的比较证明可以通过在考虑进行转换的辐射源上执行成功的验证剂量试验完成,验证剂量试验见 GB 18280.2—2015。

A.8.4.2.3 现有的试验证据表明,当辐照含有液态水的产品时,灭菌有效性会受到辐射源运行特性的影响,因此转换受此因素的制约。转换不会改变灭菌有效性的证明可以通过在考虑进行转换的辐射源上执行成功的验证剂量试验完成,验证剂量试验见 GB 18280.2—2015。

A.9 确认

注 1: 本部分中确认至少包括三个主要要素:安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

注2：对于仪器的主要安装条款或新条款，常见的做法是首先确定和记录用户的要求。当潜在的设备供应商得到确认，设备的说明书和设备布置图将根据用户要求进行正式评审，并解决两者之间的不一致。此过程为设计鉴定。本部分不规定设计鉴定的要求。

A.9.1 安装鉴定

安装鉴定用来证明灭菌设备和任何辅助的设施已经按照技术规范提供并安装。

安装鉴定以描述设计和安装要求的文件开始（见 A.9 的注 2）。安装鉴定应当基于书面要求，应根据这些书面要求评估建筑和装置。安装鉴定文件应包括所有建筑材料的图纸和详细资料、设备的尺寸和公差、支持性服务以及动力供应。

安装鉴定应在设备的运行鉴定之前完成。

在 GB 18280—2000 之前运行的辐照设施，可能没有关于辐照装置变更的数据。不要求此类数据的回溯工作。

A.9.2 运行鉴定

见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量指南。

A.9.3 性能鉴定

性能鉴定是确认的一个步骤，是用已定义的产品来证明设备按照预定的标准且在规定的剂量范围内持续运行的能力，从而使产品满足规定的灭菌要求，见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量指南。

关于 9.3.2 b)，在电子束加工中包装内产品的位置摆放是很重要的。此外，当密度会影响剂量分布时，位置摆放在 γ 射线和 X 射线加工中也很重要（例如液体容器或金属的髋关节植入物）。

关于 9.3.2 c)，如果在辐照容器中使用保护产品的系统，使用材料的描述及保护方法应包含在过程规范之中。

A.9.4 确认的评审和批准

本活动包括评审与文件化确认数据以证实灭菌过程的可接受性并开发和批准过程规范。

A.10 常规监测和控制

注：常规监测和控制的目的是证明经过确认的、规定的灭菌过程已经实施到产品上。

A.10.1 无指南提供。

A.10.2 YY/T 0287—2003 规定了产品处理和保存的要求。

A.10.3 当隔离产品时，应考虑以下方面：

- a) 产品之间的物理间隔；
- b) 可靠的库存控制系统的使用；
- c) 标签和/或标记的使用应是程序的一部分。

A.10.4 无指南提供。

A.10.5 如果产品能在辐照容器中移动并且因为这种移动而影响剂量分布，那么产品应被固定，应利用包装材料防止产品在加工过程中不适当的移动。

A.10.6 对来自过程参数监测的评审和对常规剂量测量结果的评审，用来确保产品已经按照过程规范加工了。如果适当的话，评审也应当包括当测量的结果超出了规定的范围时将采取的措施。

对于测量结果超出规定范围时，在下列情况下，描述措施的程序应被文件化和执行，如，二次加工、检查超出读数的可靠性、产品报废、进一步加工的需要。

电子束辐照装置的特征不同,进而对其监测的方式也不同。运行参数的监测与常规剂量测量的执行对确保灭菌剂量实施到产品上的相对贡献必然随着辐照装置的不同而不同。

辐照运营商应设计包括运行参数的监测和常规剂量测量的执行的监测程序,此程序可确保灭菌过程的恰当执行。

A.10.7 见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量的指南。

A.10.8 无指南提供。

A.10.9 无指南提供。

A.10.10 对过程参数的监测和常规剂量测量的结果的评审用来确保产品已经按照规范加工了。如果适当的话,评审也应当包括过程中断时将采取的措施。

一旦发生偏离正常运行条件(比如动力损失、不正确的传输移动)的情况,应使过程立即中断并自动安全贮存源。过程中断的原因和持续时间应被记录,且重新启动的程序应被文件化并执行。

在辐照装置或传输系统失效的情况下,应执行文件化的程序确保对已经吸收了灭菌剂量的产品实施相关措施和不超过产品的最大可接受剂量。

对于发生在不支持微生物生长的产品之上的过程中断,在辐照装置中的产品未被移动的情况下,通常不必采取措施。不过,应文件化和评审此类过程中断以确保剂量测量是有效的。

对于发生在支持微生物生长的产品之上的过程中断,应在过程规范中说明:

——制造完成和完成灭菌加工之间最大的时间间隔;

——在此时间间隔期间的储存条件和涉及的运输的条件。

应选择最大的时间间隔和条件以确保产品的微生物质量是在合适的水平,不会危及产品无菌。如果过程中断发生在灭菌期间并且这个中断使灭菌完成的时间超出规定时间,应确定这种情况对产品微生物质量的影响,同时应采取适当措施,此类措施包括产品报废。

如果发生过程偏离现象并导致剂量低于要求的剂量,如果以下条件同时成立,则可以补足产品的剂量不足部分:

a) 已经考虑了产品支持微生物生长的能力;

b) 按照上述方式实施剂量能保证达到最小剂量又不超过最大可接受剂量。

更多指南见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量的指南。

A.10.11 无指南提供。

A.11 灭菌产品的放行

无指南提供。

A.12 过程有效性的保持

A.12.1 持续有效性的证明

A.12.1.1 总则

为了使灭菌剂量保持有效,产品必须在受控的条件下制造,保持微生物数量和种类稳定的生物负载。为证明灭菌剂量的持续有效,灭菌剂量审核按照预定的时间周期执行。

基于如下方面规定最大时间间隔:

a) 从使用剂量设定方法中得到的经验;

b) 探测制造过程和材料的变更的需要,和与寻找此种变更的频率相关的对风险接受度的一致意见的需要;

- c) 制造环境或材料的微生物质量的季节性变化或其他变化的潜在可能性；
- d) 一般可接受的灭菌过程的再确认的频率。

A.12.1.2 生物负载确定的频率

A.12.1.2.1 无指南提供。

A.12.1.2.2 无指南提供。

A.12.1.2.3 无指南提供。

A.12.1.2.4 无指南提供。

A.12.1.2.5 规定生物负载限值的目的是证明灭菌剂量的持续有效性,应根据超出实现规定的无菌要求的限值的结果规定生物负载限值。为其他目的而设定生物负载限值的信息见 ISO 11737-1。

A.12.1.3 灭菌剂量审核的频率

A.12.1.3.1 指南如下:

- a) 通常,探测生物负载的季节性变化的时间间隔为 3 个月。在受控条件下制造的产品可能不会显示生物负载的季节性变化。如果能够证明,在微生物的数量和种类方面,生物负载没有季节性变化的,则可以考虑减少剂量审核的频率。此考虑必须包括 12.1.3 中规定的加工和监测方面的内容。要注意的是,所有的方面都必须经过考虑,但不是所有方面都需要提供确定的结果或具有同等权重(即同样重要)。

b) 无指南提供。

A.12.1.3.2 当获得产品及其制造的经验后,增加执行灭菌剂量审核的时间间隔,如下:最初时间间隔为三个月,接下来的时间间隔为 6 个月,最终时间间隔为 12 个月。

应该认识到,随着时间的推移,执行灭菌剂量审核频率的减少,会导致探测制造过程的变化能力的减弱。因此,在进行减少灭菌剂量审核频率前,应考虑到频率减少的影响。

A.12.1.3.3 无指南提供。

A.12.1.3.4 无指南提供。

A.12.1.3.5 无指南提供。

A.12.2 重新校准

无指南提供。

A.12.3 设备维护

在维护记录评审期间,必要时,应根据了解到的设备情况来修订维护计划和程序。

A.12.4 设备的重新鉴定

应选取辐照装置重新鉴定的时间间隔,从而保证辐照装置按照规范持续运作。对于 γ 辐照装置,重新鉴定与源的补给有关。对于电子束和 X 射线辐照装置,每年执行一次重新鉴定,对于重新鉴定的某些特殊部分,此时间间隔会更短些。如果重新鉴定测量显示辐照装置的安装鉴定(IQ)和/或运行鉴定(OQ)的状况已经改变,则需重做性能鉴定(PQ)。

A.12.5 变更的评估

A.12.5.1 对于 γ 辐照装置,变更后应执行运行鉴定的实例包括:

- 补充源;
- 源的几何排布和位置的变更;

- 传输装置的变更；
- 产品路径的变更；
- 辐照容器的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.1)。

表 A.1 γ 辐照装置变更鉴定的指南

辐照装置变更	安装鉴定	运行鉴定			
	安装测试和设备文件	设备测试	设备校准	辐照装置剂量分布测试	剂量分布测试的类型
放射源的增加、移动或重新排布	√			√	达到设计限值的均匀材料
装载载体/辐照容器再设计	√	√		√	达到设计限值的均匀材料
在辐照室内移动或重新设置悬挂传输系统	√	√		√	达到设计限值的均匀材料
移动或重新设置关键产品路径内的停止单元	√	√		√	达到设计限值的均匀材料
移动或重新设置关键产品路径外的停止单元	√	√			
更换源链(钢丝绳)	√	√			
源的驱动系统的重新设计	√			√	附加剂量
影响产品和源之间的距离的重新设计	√	√		√	达到设计限值的均匀材料 附加剂量
源架系统的重新设计	√	√		√	达到设计限值的均匀材料 附加剂量
辐照装置周期定时器类型的变更	√	√	√		
辐照装置辐射安全监测设备类型的变更	√	√	√		
辐照装置贮源水井监测设备类型的变更	√	√	√ 如适用		
注 1: 不伴随改变源的几何排布的放射源添加可以只执行部分的均匀材料剂量分布测试研究,以证实数学建模的结果或更改目标。然而,伴随改变源的几何排布的放射源添加则要重做全部的均匀材料剂量分布测试及一些辅助研究,诸如中间装载或部分装载。 注 2: 取决于设备测试的结果(如:源位置的验证),在源链替换之后,可能需要进行辐照装置剂量分布测试。 注 3: 运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。					

对于电子束辐照装置,当对辐照装置进行变更且变更影响到装置性能时,应进行运行鉴定。此类变更实例包括:

- 传输装置的变更;
- 辐照容器最大设计尺寸的增加;
- 扫描磁铁的修理和替换;
- 偏转磁铁的修理和替换;
- 平行光束磁铁的修理和替换;
- 辐照装置中造成散射效应的元件的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.2)。例如,辐照容器最大设计尺寸的增加要求完全的重新鉴定,然而传输装置的部分替换只要求证实传输装置的正确运行。

表 A.2 电子束辐照装置变更鉴定的指南

辐照装置变更	安装鉴定	运行鉴定			
	安装测试和设备文件	设备测试	设备校准	辐照装置剂量分布测试	剂量分布测试的类型
加速器的校正	√			√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量
控制或调焦磁铁系统	√			√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量
偏转磁铁系统	√		√	√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量
射束电流监测系统	√		√	√	产品行进方向的扫描均匀度
扫描磁铁系统	√		√	√	电子束扫描方向的扫描均匀度
传输装置速度的监测和/或控制线路	√		√	√	产品行进方向的扫描均匀度 过程中断测试
传输装置系统的发动机、传送带和传动装置	√	√			
注:运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。					

对于 X 射线辐照装置,当对辐照装置进行变更且变更影响到装置性能时,应进行运行鉴定。此类变更实例包括:

- 传输装置的变更;
- 辐照容器最大设计尺寸的增加;
- 扫描磁铁的修理和替换;
- 偏转磁铁的修理和替换;
- 平行光束磁铁的修理和替换;
- 辐照装置中造成散射效应的元件的变更;
- X 射线靶的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.3)。例如,辐照容器最大设计尺寸的增加需要完全的重新鉴定,然而传输装置的部分更换只要求证实传输装置的正常运行。

表 A.3 X 射线辐照装置变更鉴定的指南

辐照装置变更	安装鉴定	运行鉴定			
	安装测试和设备文件	设备测试	设备校准	辐照装置剂量分布测试	剂量分布测试的类型
加速器的校正	√			√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量

表 A.3 (续)

辐照装置变更	安装鉴定	运行鉴定			
	安装测试和设备文件	设备测试	设备校准	辐照装置剂量分布测试	剂量分布测试的类型
控制或调焦磁铁系统	√			√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量
偏转磁铁系统	√		√	√	电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量
射束电流监测系统	√		√	√	产品行进方向的扫描均匀度
扫描磁铁系统	√		√	√	电子束扫描方向的扫描均匀度
传输装置速度的监测和/或控制线路	√		√	√	产品行进方向的扫描均匀度 过程中断测试
传输装置系统的发动机,传送带和传动装置	√	√			
装载载体/辐照容器再设计	√	√		√	产品行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量
在辐照室内移动或重新设置传输系统	√	√		√	产品行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量
影响产品和源之间的距离的重新设计	√	√		√	产品行进方向的扫描均匀度 电子束扫描方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量
辐照装置辐射安全监测设备类型的变更	√	√	√		
X 射线靶的更换,重新设计或重新校正	√	√		√	电子束扫描方向和电子束行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的扫描均匀度 电子束行进方向的深度剂量
注：运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。					

A.12.5.2 无指南提供。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语
- [2] GB/T 19001—2008 质量管理体系 要求
- [3] GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
- [4] GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南
- [5] GB/T 24001—2004 环境管理体系 要求及使用指南
- [6] GB/T 24040—2008 环境管理 生命周期评价 原则与框架
- [7] ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing
- [8] ISO/TS 11139:2006 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [9] ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- [10] ISO 11607-2 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- [11] International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed., 1993 Geneva (1993)
- [12] ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management
- [13] ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [14] 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
- [15] EN 556-1:2001, Sterilization of Medical Devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [16] AAMI TIR17:1997, Radiation sterilization—Material qualification
- [17] ANSI/AAMI ST67:2003, Sterilization of Medical Devices—Requirements for Products Labeled “Sterile”
- [18] ANSI/HGB N43.10-2001, Safe Design and Use of Panoramic, Wet Source Storage Gamma Irradiators (Category IV) and Dry Source Storage Gamma Irradiators (Category II), Health Physics Society, McLean, VA, 2001.
- [19] IAEA Safety Series No. 107, Radiation Safety of Gamma and Electron Irradiation Facilities, Vienna, 1992.
- [20] Global Harmonization Task Force (GHTF)—Study Group 1 (SG1), Document N029R16: 2005—Information Document concerning the definition of the term “Medical Device”.
- [21] GRÉGOIRE, O., CLELAND, M.R., MITTENDORFER, J., VANDER DONCKT, M. and MEISSNER, J. Radiological safety of medical devices sterilized with X-rays at 7.5 MeV, Radiation Physics and Chemistry 67, Issue 2, June 2003, pp. 149-167.

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗保健产品灭菌 辐射
第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、
确认和常规控制要求

GB 18280.1—2015/ISO 11137-1:2006

*

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

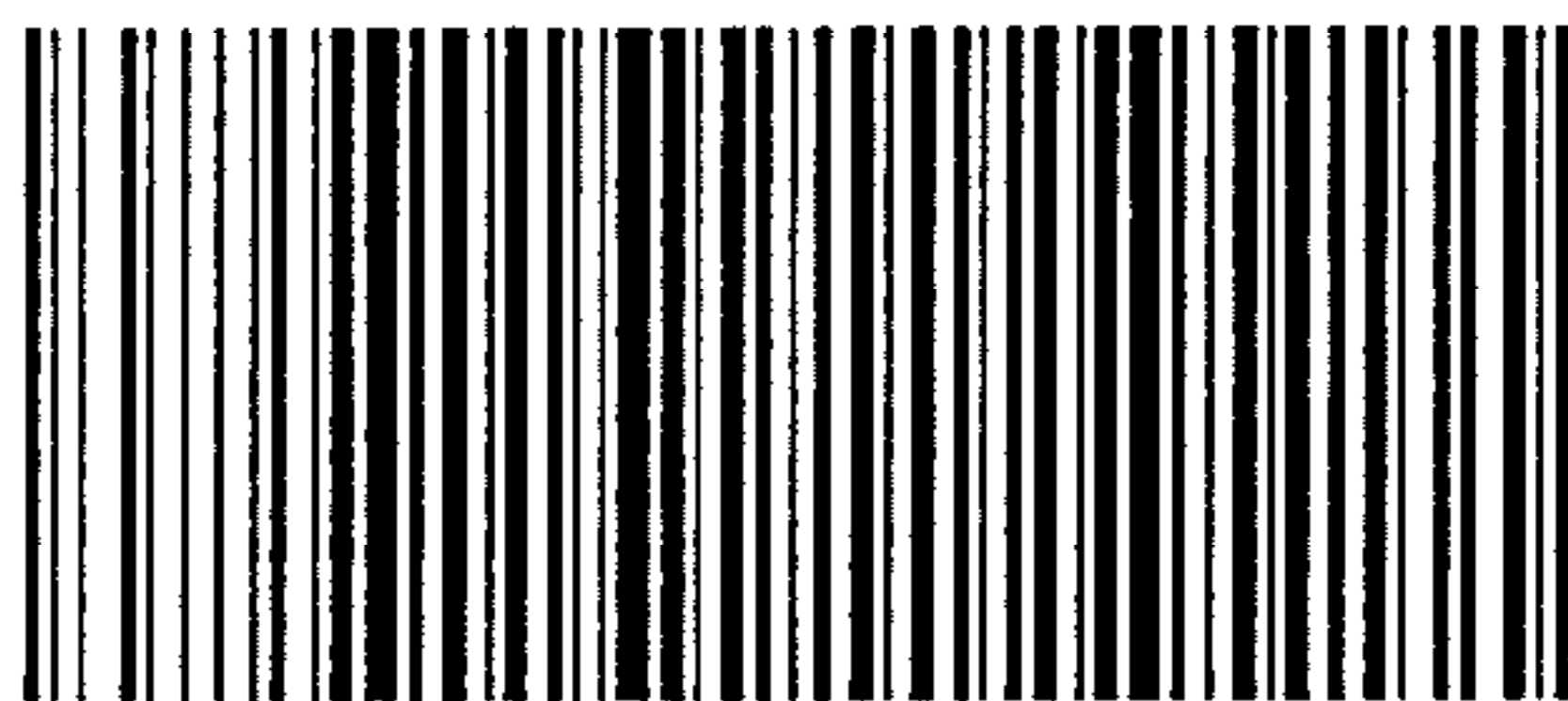
*

开本 880×1230 1/16 印张 2 字数 57 千字
2016 年 2 月第一版 2016 年 2 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 1-51339

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 18280.1-2015