

ICS 11.040.01
CCS C30



中国医疗器械行业协会
China Association for Medical Devices Industry

团 体 标 准

T/CAMDI 161—2025

医疗器械灭菌 环氧乙烷灭菌过程 生物指示物放行操作指南

Sterilization of Medical Devices—Ethylene Oxide Sterilization Process—Operational
Guidance on the Release of Biological Indicators

2025 - 12 - 25 发布

2025 - 12 - 25 实施

中国医疗器械行业协会 发布

目 次

| | |
|----------------------------------|-----|
| 前 言 | II |
| 引 言 | III |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 生物指示物原理和放行依据 | 1 |
| 5 生物指示物选择 | 2 |
| 6 设备和材料 | 2 |
| 7 灭菌产品及其生产环境 | 2 |
| 8 灭菌过程及设施安全 | 3 |
| 9 灭菌过程相关供应商的管理 | 3 |
| 10 灭菌过程确认和日常控制 | 3 |
| 11 生物指示物测试 | 4 |
| 12 数据记录 | 4 |
| 13 产品的灭菌放行 | 5 |
| 14 变更控制和再鉴定 | 6 |
| 附 录 A （资料性） 灭菌车间安全有效性检查表示例 | 8 |
| 附 录 B （规范性） 生物指示物试验方法 | 10 |
| 参 考 文 献 | 11 |

前 言

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

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医疗器械行业协会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会医疗器械包装专业委员会归口。

本文件起草单位：江苏省药品监督管理局审核查验中心、南微医学科技股份有限公司、广州维力医疗器械股份有限公司

本文件主要起草人：余洋、崔佳、闫舒、李宁、徐宏剑、陈云桂、易俊杰

本文件首次发布于2025年12月。

引 言

环氧乙烷灭菌作为一种成熟高效的灭菌技术，已在医疗健康等领域得到广泛应用。目前，国内对灭菌后产品的放行主要以产品无菌检查结果为依据。GB 18279—2023虽明确了灭菌后产品物理参数及生物指示物确认的准则，但未规定具体操作规范，致使生物指示物放行环节缺乏统一的操作依据。

生物指示物作为确认灭菌过程有效性的核心工具，其含有的特定微生物数量与抗力特性（D值）是确认无菌保证水平（SAL）能否稳定达到 10^{-6} 的关键因素。本文件围绕生物指示物全生命周期管理与灭菌过程控制，系统规定了生物指示物选择、设备与材料、灭菌产品及环境控制、灭菌过程及设施安全、供应商管理、过程确认与日常控制、生物指示物测试、数据记录、灭菌放行、变更控制和再鉴定等全链条技术要求。

在过程控制环节，重点规范人员资质、仪器验证、过程挑战装置（PCD）设计与摆放、生物指示物管理、产品微生物状态监控等关键要素，确保灭菌过程在动态生产环境中保持稳定。

在放行准则方面，明确需同时满足两项条件：一是常规过程记录数据（如温度、压力、时间等）符合灭菌过程规范，二是生物指示物测试结果为无微生物生长；同时，需考虑环氧乙烷（EO）残留量、2-氯乙醇（ECH）残留量、内毒素、物理性能等其他质量指标的附加要求。

医疗器械灭菌 环氧乙烷灭菌过程 生物指示物放行操作指南

1 范围

本文件提供了医疗器械环氧乙烷灭菌过程的生物指示物放行的操作指南。

本文件适用于注册人在自有生产场地自行实施灭菌过程时，采用生物指示物进行环氧乙烷灭菌效果监测的活动。

本文件不适用于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。

2 规范性引用文件

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

GB 18279—2023 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

GB/T 18281.1 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则

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

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

YY/T 0033 无菌医疗器械生产管理规范

3 术语和定义

GB 18279—2023界定的术语和定义适用于本文件。

4 生物指示物原理和放行依据

生物指示物中所含的微生物通常是经过筛选的，具有对特定灭菌过程的特定抗力，并且其耐受性大于灭菌产品中所有可能的污染菌的耐受性，在灭菌过程中，过程挑战装置中生物指示物的微生物能被完全杀灭，则可判断产品中的污染菌也已被杀灭。

注1：如产品中含有的污染物（如砖火丝菌）比常见的生物指示物的菌种及菌株（如萎缩芽孢杆菌）对环氧乙烷灭菌具有更强抗力，即使过程挑战装置中生物指示物的微生物（如萎缩芽孢杆菌）能被完全杀灭，也不能证明灭菌过程有效。宜根据产品中污染物的微生物类型选择适用的生物指示物。

注2：如装载生物指示物的过程挑战装置选择不当，可能会使得过程挑战装置中生物指示物的微生物不能被灭杀到或灭杀不充分，此时，过程挑战装置中生物指示物的灭菌情况不能代表产品的灭菌过程。宜选择合适的过程挑战装置。

生物指示物可放置在灭菌器或医疗器械内不同位置，尤其是最难灭菌的位置，以此来监测和验证灭菌器、灭菌过程及被灭菌器械是否达到灭菌效果。这些关键位置的生物指示物培养结果合格，则可以判定整个灭菌批次产品的污染菌也已被杀灭。

GB 18279提供了环氧乙烷最终灭菌产品的放行依据，可通过审核灭菌过程物理参数和生物指示物培养结果，评价灭菌过程的有效性。

5 生物指示物选择

根据灭菌方式选择合适类型的生物指示物。环氧乙烷灭菌方式宜选择对环氧乙烷具有特定抗力的生物指示物菌种及菌株，如萎缩芽孢杆菌。生物指示物的选择具体见GB/T 18281.7。

6 设备和材料

6.1 培养箱

培养箱能设置、监测与确认具体的培养条件。

除了对常规的温度进行监测以外，培养箱温度分布也要被验证。

定期验证培养箱的准确性和可靠性。

6.2 生物指示物

使用GB/T 18281.1和GB/T 18281.2中规定要求的生物指示物。选择经过验证、符合标准的生物指示物，确保测试的准确性和可靠性。

生物指示物有两项主要性能，即微生物的标称总数和以D值表示的生物指示物对灭菌过程的抗力。生物指示物的运输、贮存和管理过程宜保证微生物标称总数和抗力特性在有效期内不变。染菌载体和生物指示物上的活菌数 $\geq 1.0 \times 10^6$ 。在54℃时，使用环氧乙烷混合气体情况下，含有萎缩芽孢杆菌芽孢的染菌载体或生物指示物的D值 ≥ 2.5 min，或使用环氧乙烷纯气情况下，含有萎缩芽孢杆菌芽孢的染菌载体或生物指示物的D值 ≥ 2.0 min。

对供应商提供的每批次生物指示物进行检验和审核，确保试验用生物指示物具有稳定的特性，且有效。

注：生物指示物抗力D值性能可检查供应商的检测报告。

6.3 生长培养基

选择生物指示物制造商提供的培养基，或者根据有关制备合适培养基的信息选择合适的培养基。考虑培养基的pH，培养基中抑制物质诸如各类盐类、pH指示物或抗生素的存在。如自制培养基，对培养基促生长特性进行验证。

7 灭菌产品及其生产环境

通常用于确保持续灭菌能力的一个重要参数是灭菌产品的生物负载，定期监视灭菌产品的生物负载，确保其水平在可持续灭菌要求的范围内。

为控制灭菌产品的生物负载，灭菌产品宜在受控的洁净室（区）环境下生产，洁净室（区）按照 YY/T 0033规定进行确认和监测，在风险评估的基础上制定洁净室（区）的监测计划，按监测计划实施监测，对监测结果进行数据分析和评价。监测内容至少包括温度、相对湿度、压差、空气悬浮粒子、空气微生物和表面微生物。

8 灭菌过程及设施安全

宜确保整个灭菌过程及相关要素的安全，包括但不限于设备、人员、环境、操作及储存。

宜对灭菌车间实施安全检查，以确保整个灭菌过程的安全性及有效性。灭菌车间的安全有效性检查表示例见附录A。

9 灭菌过程相关供应商的管理

9.1 概述

为规范供应商管理与采购流程，宜建立供应商管理及采购管理文件，对供应商进行管理，确保其提供的物品符合要求。建立供应商审核制度，对供应商进行审核评价。

9.2 供应商的筛选和评估

建立供应商准入要求，对供应商经营状况、生产能力、质量管理体系、产品质量、供货期等相关内容进行审核并保存记录。必要时，对供应商开展现场审核，以确保采购的物品符合要求。

9.3 供应商的管理

建立供应商档案，包括采购合同或协议、采购清单、供应商资质证明文件、质量标准、验收准则、供应商定期审核报告等。

与供应商签订合同或协议，合同或协议中规定采购物品的技术要求、质量要求等内容，明确双方所承担的质量责任。

对供应商进行评估和审核，确保其提供的物品质量稳定。对供应商定期进行综合评价，回顾分析其供应产品的质量、技术水平、交货能力等，并形成供应商定期审核报告。经评估发现供应商存在重大缺陷可能影响采购材料质量时，中止采购，及时分析已使用的采购材料带来的风险，并采取相应措施。

注：对生物指示物供应商的审核要求见GB/T 18281.7—2024中6.2.2。

10 灭菌过程确认和日常控制

10.1 灭菌过程确认

产品的环氧乙烷灭菌过程需经过确认。确认过程考虑的相关要求包括但不限于：

- a) 环氧乙烷灭菌确认过程符合 GB 18279 及任何适用于确认过程的相关标准的要求；
- b) 灭菌过程确认人员宜经过专业培训；
- c) 验证用于控制和监视灭菌过程的仪器的准确性和可靠性；
- d) 灭菌产品及其生产环境符合 7 章的规定；
- e) 确定准备生物指示物和灭菌之间的时间间隔（如经评估不同时间间隔对灭菌过程的生物指示物测试结果会产生影响时）；
- f) 确定用于过程定义、确认和常规监视和控制的过程挑战装置的适应性；过程挑战装置对灭菌过程的挑战性要大于或等于产品中最难灭菌位置的自然生物负载的挑战性；
- g) 明确灭菌确认过程中过程挑战装置的数量和摆放位置，并形成文件；过程挑战装置的数量符合 GB 18279—2023 中 C.3 的规定，摆放位置宜覆盖最难灭菌的位置；
- h) 明确过程挑战装置的制作方法，并形成文件；记录并保留过程挑战装置制作过程。如未能及时使用，对制作完成的过程挑战装置宜采用合适的条件进行存储。

10.2 日常灭菌过程控制

控制日常灭菌过程，以确保该过程可控且有效，需考虑的要求包括但不限于：

- a) 过程和记录的管理符合 GB/T 42061 的规定，记录还需符合 12 章的规定；
- b) 对参与灭菌的相关人员进行专业培训，操作人员持证上岗；
- c) 定期验证用于控制和监视灭菌过程的仪器的准确性和可靠性；
- d) 确保灭菌产品状态的体系持续有效。灭菌产品及其生产环境符合 7 章的规定。若发现灭菌产品微生物数量和/或种类有明显改变，评估这些变化对灭菌过程的充分灭菌能力的可能影响；
- e) 确保准备生物指示物和灭菌之间的时间在规定的时间内（如经评估不同时间间隔对灭菌过程的生物指示物测试结果会产生影响时）；
- f) 明确日常灭菌过程中过程挑战装置的数量和摆放位置，过程挑战装置的数量符合 GB 18279—2023 中 C.3 的规定，摆放位置宜能覆盖灭菌确认过程中确定的最难灭菌的位置；
- g) 评估产品、包装、过程及设备的任何变化，保证灭菌过程能持续地达到所需的产品无菌保证水平。

11 生物指示物测试

产品完成灭菌后，按照附录B的试验方法进行生物指示物测试。由经过专业培训的测试人员进行测试，测试前确认测试用仪器和材料符合6章的规定。

12 数据记录

12.1 灭菌物理参数记录

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。这些数据至少宜包括下列内容：

注：在实际使用中，可根据达到规定压力变化所需的时间（及公差）来确定速率。

- 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) 进入灭菌过程的产品最小（若采用）和最大装载体积要求；
- c) 在规定的位置监视和记录预处理区（若采用）的温度和湿度；
- d) 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；
- e) 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；
- f) 处理和/或保湿阶段的柜室湿度，通过压力、压力上升和/或直接监视获得；
- g) 处理时间；
- h) 环氧乙烷注入和气体暴露期间，柜内气体循环系统（若采用）运转正常的指示；
- i) 在整个灭菌周期，柜室内的温度和压力；
- j) 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，则采用下列至少一个措施：
 - 1) 所用环氧乙烷质量，
 - 2) 直接测定灭菌器内环氧乙烷浓度，
 - 3) 所用环氧乙烷体积；
- k) 环氧乙烷注入时间；
 - 1) 惰性气体注入（若采用）；
- m) 暴露时间；
- n) 柜室抽真空所需要的时间；
- o) 暴露后换气的的时间和压力变化；
- p) 解析阶段的时间、温度、压力变化（若有），以及气体循环系统（若采用）运转正常的指示，如换气次数等要求；
- q) 灭菌日期、操作人员、设备信息。

12.2 生物指示物测试数据记录

详细记录并保存生物指示物测试的全过程数据，包括测试日期、操作人员、测试设备、生物指示物信息、培养条件、观察结果及结论等。

13 产品的灭菌放行

13.1 形成特定被灭菌装载灭菌过程合格的准则文件。这些准则包括：

- a) 确认按 12.1 进行常规处理的过程记录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。

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

13.2 如果过程不能满足 13.1 中全部要求，需要调查原因；如果设备需要维修或变更，那么再次使用该灭菌过程前先进行必要的鉴定。对生物指示物所显示的有微生物生长情况的观察结果，如果不是由于未达到物理工艺规范所致，要进行原因分析；这可能导致需要对工艺或设备进行修改，并需要重新进行性能鉴定。

13.3 若 13.1 规定的一条或多条合格准则未满足，宜进行原因调查，同时确认灭菌产品是否合格，根据确认结果进行相应的处理，并记录调查和处理的过程。如果有阳性的生物指示物出现，产品的无菌检查不能作为产品放行的依据。按文件化的程序来处置不合格。

如果有一个控制或监视传感器发生故障，宜先进行原因调查，如调查结果表明：

- a) 这个故障是有确定的原因；且
- b) 余下的传感器记录的数据满足规范要求。

则该灭菌批能被接受。

如果决定对产品进行重新加工，则要建立产品及其包装系统对重复灭菌的适应性。考虑重复暴露于灭菌过程对产品功能和环氧乙烷残留水平，和/或反应产物的影响。重新灭菌的记录要能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，产品在重新灭菌前要重新包装。

定期进行内部质量审核，检查灭菌过程生物指示物放行过程的符合性。

14 变更控制和再鉴定

14.1 变更控制

对任何可能影响生物指示物放行质量的变更进行全面评估，这些变更包括但不限于：

- a) 灭菌器重大修理和重大变更(更换控制系统、重大重建或安装新的主要部件)；
- b) 产品的材料或结构变化；
- c) 制造过程或灭菌环境发生改变；
- d) 灭菌因子变更和/或呈现方式的变更；
- e) 待灭菌产品的呈现方式的变更或装载方式的变更；
- f) 生物指示物变化（包含供应商变化）；
- g) 生物指示物检测方法变化。

14.2 再鉴定

必要时，需要开展再鉴定工作。再鉴定时的条件及参数均宜与原来的一致。再鉴定的触发条件包括但不限于：

- a) 重大变更后，如关键设备的更新、生物指示物菌种的更换等；
- b) 生物指示物的抗力特性变化超过预定的极限；
- c) 日常放行过程中频繁出现质量问题或异常情况，如生物指示物检测结果不稳定、常规灭菌时发生的不明原因的灭菌失效等；
- d) 定期对生物指示物放行过程进行全面回顾，评估是否有潜在的质量风险未被发现。

附录 A

(资料性)

灭菌车间安全有效性检查表示例

灭菌车间安全有效性检查表示例见A.1。使用者可结合自身灭菌车间及灭菌工艺特点，参考本示例制定必要且适宜的检查内容，实施灭菌车间安全有效性的检查。

表A.1 灭菌车间安全有效性检查表

| 序号 | 分类 | 标准要求 | 检查结果 | 是否符合要求 |
|----|--------|--------------------------------|------|--------|
| 1 | 质量管理体系 | 建立质量管理体系文件 | | |
| | | 文件和记录需要符合标准要求 | | |
| 2 | 管理职责 | 书面规定各人员职责和权限 | | |
| 3 | 人员要求 | 操作人员：完成 E0 灭菌培训，掌握实际操作能力 | | |
| | | 管理人员：需具备安全知识、E0 灭菌法规培训，并获得相应资质 | | |
| | | 健康管理：员工每年体检并保存报告 | | |
| | | 防护装备：配备必要的劳保用品 | | |
| | | 安全培训：入职时的安全培训，在职时的定期培训 | | |
| 4 | 基础设施 | 建筑需满足防火防爆的要求 | | |
| | | 设置防爆、紧急排风、泄漏报警 | | |
| | | 火灾报警系统联动应急广播 | | |
| | | 设置储存气体的防爆专用库房 | | |
| | | 配备有害气体或废物处理系统 | | |
| 5 | 灭菌系统设计 | 区域布局需按照单向流程区分 | | |
| | | 通风排气需使用专用排气管，排放终点远离人员活动区域 | | |
| | | 气体需设置安全警示标识 | | |
| | | 需配置应急设施：紧急排风报警装置，应急洗眼喷淋装置 | | |
| 6 | 环境监测 | 监测员工暴露区域的环氧乙烷浓度 | | |
| | | 灭菌器的泄漏检测 | | |

表A.1 灭菌车间安全有效性检查表（续）

| 序号 | 分类 | 标准要求 | 检查结果 | 是否符合要求 |
|----|------|--------------------|------|--------|
| 7 | 灭菌设备 | 设备合格，在检定或校准有效期内 | | |
| | | 安全装置正常、有效 | | |
| | | 日常维护记录完整 | | |
| | | 关键参数与设定值一致 | | |
| | | 环氧乙烷输送管路无泄漏，装置功能正常 | | |
| | | 设备接地可靠无漏电，线缆无破损老化 | | |

附录 B
(规范性)
生物指示物试验方法

B.1 取样

灭菌过程完成后，在确保安全的情况下立即把生物指示物从过程挑战装置中取出，且宜在已建立的时间间隔内对生物指示物进行测试。

注：常规监测中生物指示物的取出测试时机宜和灭菌确认过程保持一致。

B.2 接种

B.2.1 自含式生物指示物

若采用自含式生物指示物，根据生物指示物制造商说明书的要求，轻轻地挤压玻璃安瓿，将生物指示物接触生长培养基。

B.2.2 载体型生物指示物

若采用载体型生物指示物，根据生物指示物制造商说明书的要求，采用无菌技术将生物指示物接种至生长培养基中。

B.2.3 阳性对照生物指示物

同时，使用一只未经历灭菌过程的生物指示物按照B.2.1或B.2.2的相同方法接种作为阳性对照。

B.3 培养

将上述接种生物指示物的生长培养基按生物指示物说明书规定的温度培养，定期观察培养基的颜色或外观变化。通常培养时间为7天。

注1：如培养过程中出现培养液因蒸发损失过多而不能完全浸没菌片，宜根据生物指示物供应商的建议，进行密封培养，如增加盖帽、封口膜。

注2：如要缩短生物指示物的培养时间，宜验证缩短的培养时间。验证方法见GB/T 18281.8—2024。

B.4 结果观察与判定

若试验生物指示物均无微生物生长，阳性生物指示物有微生物生长，表明生物指示物测试结果合格。

若生物指示物指示有微生物生长，这可能表明灭菌过程不充分、生物指示物有缺陷、测试系统故障或实验室操作错误，进行调查。

参 考 文 献

- [1] GB 18279—2023 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
- [2] GB/T 18281.1—2024 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则
- [3] GB/T 18281.2—2024 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物
- [4] GB/T 18281.7—2024 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第7部分：选择、使用和结果判断指南
- [5] GB/T 18281.8—2024 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第8部分：缩短生物指示物培养时间的确认方法
- [6] YY/T 0567.1—2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求
- [7] Guidance for Industry and FDA Staff, Biological Indicator (BI) Premarket Notification [510(k)] Submissions, issued October 4, 2007
-