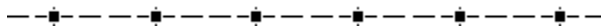


医疗器械生产企业质量管理体系规范

无菌医疗器械实施细则

及检查要求



无菌医疗器械实施细则

主要内容（1+x）

★通用要求（1）

- ◆适应于所有医疗器械

★专用要求（x）

- ◆适应于无菌医疗器械

- 生产环境（洁净区及其管理）
- 工艺用水和工艺用气
- 洁净区内生产设备和设施
- 灭菌或无菌操作技术及其过程确认
- 其他要求：初包装、动物源性材料、菌检、留样

无菌医疗器械实施细则

文本结构

-
- ★ 第一章 总则
 - ★ 第二章 管理职责
 - ★ 第三章 资源管理
 - ◆ 人力资源、基础设施
 - ◆ 生产环境(洁净区)要求
 - ◆ 工艺用水和工艺用气要求
 - ★ 第四章 文件与记录
 - ★ 第五章 设计和开发
 - ★ 第六章 采购
 - ◆ 动物源材料、初包装要求
 - ★ 第七章 生产管理
 - ◆ 产品实现的过程控制
 - ◆ 洁净区内设备设施要求
 - ◆ 灭菌过程要求
 - ◆ 无菌操作技术
 - ★ 第八章 监视和测量
 - ◆ 菌检、留样
 - ★ 第九章 销售和服务
 - ★ 第十章 不合格品控制
 - ★ 第十一章 顾客投诉和不良事件监测
 - ★ 第十二章 分析和改进
 - ★ 第十三章 附则
 - ◆ 术语、适应范围、执行相关法规 and 标准、不涉及条款
 - ★ 附录 洁净室设置原则
 - ★ 注：黑色（正体）为医疗器械通用要求；蓝色（斜体）为无菌医疗器械专用要求

无菌医疗器械专用要求

★ 第三章 资源管理（12条）

◆ 第十一条～第二十三条

★ 第六章 采购（2款）

◆ 第四十一条 第2、3款

★ 第七章 生产管理（10条1款）

◆ 第四十六第～第五十三条

◆ 第五十五、第五十六条

◆ 第六十二条 第2款

★ 第八章 监视和测量（1条1项）

◆ 第六十三条 第5项、第六十六条

★ 第十三章 附则（4条）

◆ 第八十八条～第九十一条、

★ 附录 洁净室设置原则（8项）

另外两个相
关引深条款
（第八条和
第三十七条）

第八十八条

- ★ 无菌：无存活微生物的状态。
- ★ 灭菌：用以使产品无存活微生物的确认过的过程。
- ★ 无菌加工：在受控的环境中进行产品容器和（或）装置的无菌灌装。该环境的空气供应、材料、设备和人员都得到控制，使微生物和微粒污染控制到可接受水平。
- ★ 初包装：与产品直接接触的包装。

第八条

（仅涉及与无菌医疗器械相关的培训内容）

✦ 人员技术培训

- ◆ 对进入洁净区的人员（不限于生产操作及质量检验人员）应进行卫生和微生物学基础知识、洁净技术方面的培训和考核。还应包括：
 - 员工应明了什么是不适当的活动，并尽量避免之。
 - 人员应穿着适当的工作服，明白如何穿着特制洁净服。
 - 不能使用有污染的化妆品、不能吸烟、饮水、吃东西等。

器械早班车 第十一条

✦ 对生产环境的要求

◆ 厂址选择时应考虑

- 所在地周围的自然环境和卫生条件，至少应没有空气或水等的污染源，还宜远离交通干道、货场等。

◆ 厂区的环境要求

- 厂区的地面、道路应平整不起尘。通过绿化等减少露土面积或有控制扬尘的措施。垃圾、闲置物品等不应露天存放等。

◆ 厂区的总体布局合理性

- 不得对无菌医疗器械的生产区，特别是对洁净区有不良影响；人流、物流分开。

第十二条

器械早班车

★ 确定在洁净室（区）内生产的过程

- ◆ 分析、识别并确定在洁净室（区）内进行生产的过程。过程分析要有文件或资料并在工艺文件或工艺流程中作出标识。
- ◆ 洁净室（区）的洁净度级别要符合“设置原则”要求。
- ◆ 若是无菌加工，其中的灌、装、封要在万级下的局部百级洁净区内进行。

★ 洁净室（区）静压差要求

- ◆ 洁净室（区）与非洁净室（区）之间大于5帕，洁净室（区）与室外大气大于10帕。
- ◆ 应有压差指示装置。

★ 无菌医疗器械生产洁净（室）区的洁净度级别“设置原则”。

器械早班车

洁净室（区）^{器械早班车}洁净度级别设置原则

（附录中八项）

✦ 一、采用使污染降至最低限的生产技术。

◆ 倡导技术进步，建议用先进的生产技术，保障产品质量。

- 包括先进的生产工艺、先进的设备、工装和设施等。

洁净室（区）洁净度级别设置原则

✦ 二、植入和介入到血管内器械，（不清洗）零部件的加工，末道清洗、组装、初包装及其封口，不低于10 000级。

- ◆ 植入血管：血管支架、心脏瓣膜等。
- ◆ 介入血管：各种血管内导管等。

洁净室（区）洁净度级别设置原则

✦ 三、植入到人体组织、与血液、骨腔或非自然腔道直接或间接接触器械，（不清洗）零部件的加工、末道清洗、组装、初包装及其封口等，不低于100 000级。

- ◆ 植入人体组织器械：起搏器、给药器、人工乳房等。
- ◆ 与血液间接接触器械：输液器、输血器等。
- ◆ 与骨接触器械：骨水泥等。

洁净室（区）洁净度级别设置原则

✦ 四、与人体损伤表面和粘膜接触器械，（不清洗）零部件的加工、末道精洗、组装、初包装及其封口，不低于300 000级。

- ◆ 与损伤表面接触：烧伤或创伤敷料等。
- ◆ 与粘膜接触：无菌导尿管、气管插管等。

洁净室（区）洁净度级别设置原则

✦ 五、与器械的使用表面直接接触、不清洗即使用的初包装材料，应与产品生产环境的洁净度相同；

◆ 如给药器、人工乳房、导尿管等。

若初包装材料不与无菌医疗器械使用表面直接接触，不低于300 000级。

◆ 如输液器、输血器、注射器等。

✦ 六、无菌加工灌装封，在10 000级下的局部100级。

洁净室（区）洁净度级别设置原则

✦ 七、**洁净工作服**清洗、干燥和穿洁净工作服室、专用工位器具的末道清洗与消毒的区域的空气洁净度级别可低于生产区一个级别。

✦ **无菌工作服**的整理、灭菌后的贮存应在10 000级洁净室（区）内。

✦ 八、洁净室（区）空气洁净度级别表

洁净室（区）空气洁净度级别表

洁净度级别	尘粒最大允许数 / 立方米		微生物最大允许数	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	浮游菌 / 立方米	沉降菌 / 皿
100级	3, 500	0	5	1
10, 000级	350, 000	2, 000	100	3
100, 000级	3, 500, 000	20, 000	500	10
300, 000级	10, 500, 000	60000	—	15

ISO14644洁净室及其环境控制

✦ ISO14644-1 洁净室及其环境控制

—— 等同建设部GB50073-2001

第1部分：空气洁净度分级

✦ ISO14644-2 洁净室及其环境控制

第2部分：检测和监视规范

✦ ISO14644-3 洁净室及其环境控制

第3部分：计量和检测方法

✦ ISO14644-4 洁净室及其环境控制

第4部分：设计、建造和投入使用

✦ ISO14644-5 洁净室及其环境控制 第5部分：运行

✦ ISO14644-6 洁净室及其环境控制 第6部分：术语

✦ ISO14644-7 洁净室及其环境控制 第7部分：隔离区

第十三条

器械早班车

★ 洁净室（区）的布局要求

- ◆ 按生产工艺流程。流程尽可能短，减少交叉往复，人流、物流走向合理。
- ◆ 按空气洁净度级别。从高到低，由内向外。

★ 同一洁净室（区）内或相邻洁净室（区）间不产生交叉污染

- ◆ 生产过程和原料不会对产品质量产生相互影响。
- ◆ 不同级别的洁净室（区）之间有气闸室或防污染措施，零配件的传送通过双层传递窗。
- ◆ 洁净室间压差梯度合理。

★ 温、湿度

- ◆ 与生产工艺要求相适应。
- ◆ 无特殊要求时，温度 $18\sim 28^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $45\sim 65\%$ 。

器械早班车

第十四条

✦ 洁净（室）区内表面、门窗及安全门的要求

- ◆ 洁净室（区）的墙面、地面、顶棚表面平整、光滑、无裂缝，无霉迹，各接口处是否严密，无颗粒物脱落，不易积尘，便于清洁，耐受清洗和消毒。
- ◆ 洁净室（区）有防尘、防止昆虫和其他动物进入的设施。
- ◆ 洁净室（区）内的门、窗密封，设置安全门。

第十五条

✦ 洁净室（区）内工艺用气的要求

- ◆ 有气体净化处理装置，其原理和结构能满足无菌医疗器械的质量要求。
- ◆ 与产品使用表面直接接触的气体，应进行验证和控制，并做好记录。

第十六条

器械早班车

✦ 洁净室（区）的管理

- ◆ 洁净室（区）的卫生管理文件。
- ◆ 洁净室（区）的清洁、清洗和消毒。
- ◆ 消毒剂或消毒方法不得对设备、工装、物料和产品造成污染。
- ◆ 洁净室（区）内清洁及卫生工具无脱落物、易清洗、消毒。清洁工具不能跨区使用。
- ◆ 洁具间不会对产品造成污染。
- ◆ 评价或验证消毒效果的有效性。

器械早班车

器械早班车 第十七条

✦ 洁净室的监视与测量

- ◆ 定期对产品初始污染菌和微粒污染进行监测。
 - 监视记录及趋势分析。
 - ◆ ISO11737-1医疗器械灭菌 微生物法
第1部分 产品上微生物总量的估计
- ◆ 洁净室静态与动态检测的文件规定。
- ◆ 按规定进行静态与动态测试。
 - 注：无菌医疗器械洁净室（区）环境要求及监测参见YY0033。
- ◆ 如洁净室的使用不连续，每次使用前做全项的检测。

ISO11737-1 医疗器械灭菌 微生物法

第1部分 产品上微生物总量的估计

- ✦ 经过经确认和控制的灭菌过程并不是保证产品无菌唯一要考虑的因素。了解经受该灭菌过程的微生物的数量、种类和特性，对灭菌过程的有效确认和常规控制也很重要。
- ✦ 灭菌前微生物污染是指来自多种污染源的污染物的总和。因此还应注意进料和/或部件的微生物水平，随后的贮存，以及产品生产、组装和包括环境的控制。
- ✦ 准确测定生物负载是不可能的，因此在实际当中是采用规定的技术测定存活计数。
 - ◆ “生物负载”通常用于描述材料或产品上的存活微生物的总量。

ISO11737-1 医疗器械灭菌 微生物法 第1部分 产品上微生物总量的估计

◆ 生物估计是在下列情况下进行：

- 如：对灭菌过程的确认和再确认，其可直接建立起经受灭菌条件的程度与生物负载估计值间的联系；对灭菌过程的确认和再确认，其不能直接建立起经受灭菌条件的程度与生物估计值间的联系，但要求对生物负载有一大体了解；无菌产品的生产过程的常规控制等；

◆ 生物负载估计可能会被应用于医疗器械生产的质量体系：

- 如：全面环境监控过程、监控原材料、部件等。

ISO 11137-2: 1998 医疗器械灭菌 微生物法 第2部分：灭菌过程确认中所进行的无菌试验

✦ 医疗器械灭菌过程的确认与常规控制的国际标准(ISO11134、11135和11137)。该确认可能就包括这样一项试验，为了获取医疗器械上自然存在的微生物污染抗性方面的知识，使医疗器械经过一个低于日常灭菌的灭菌剂量，随后对灭菌后的医疗器械按ISO11737的本部分单独进行无菌试验。

医疗器械细菌内毒素试验方法 常规监测和跳批检验

-
- ★ 直接或间接接触心血管系统、淋巴系统或脑脊液的产品、或是可能与该类系统接触的产品、或是眼内使用的眼科产品均应评价内毒素。
 - ★ 建议从成品中抽取试验样品，从而使其包括所有可能影响或产生内毒素水平的因素
 - ★ 样品可包括灭菌前和灭菌后产品。灭菌后的样品能包含所有可能影响产品或内毒素试验的因素，如选择灭菌前的样品进行试验，对样本的可接受性应形成文件。

第十八条

✦ 洁净区人员健康管理

- ◆ 有对人员健康要求的文件规定。
- ◆ 制定洁净室（区）工作人员卫生守则。
- ◆ 建立人员健康档案。
- ◆ 直接接触物料和产品的操作人员每年至少体检一次。
- ◆ 有措施防止患有传染性和感染性疾病的人员不从事直接接触产品的工作。

第十九条

- ✦ 对人员着装的要求做出规定。
 - ◆ 与产品质量要求相适应
- ✦ 洁净工作服和无菌工作服的管理规定
- ✦ 洁净工作服和无菌服的材料要求
 - ◆ 质地光滑、不产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质
- ✦ 洁净工作服的形式
 - ◆ 有效地遮盖内衣、毛发。
 - ◆ 对于无菌工作服还能包盖脚部，并能阻留人体脱落物。
- ✦ 不同洁净度级别洁净室（区）使用的洁净工作服分别/并定期在不同级别洁净环境中清洗、干燥和整理并区别使用。

第二十条

✦ 人员清洁及净化要求

- ◆ 有对人员清洁要求的文件规定。
 - ◆ 进入洁净室（区）人员的净化程序。
 - ◆ 洁净区的净化程序和净化设施达到人员净化的目的。
- ✦ 洁净室（区）的工作人员按规定穿戴洁净工作服、帽、鞋和口罩。
- ✦ 考虑接触产品操作人员手的再次消毒。

第二十一条

✦ 工艺用水的要求

- ◆ 确定工艺用水的种类和用量。
- ◆ 若产品的加工过程需要工艺用水时，须配备工艺用水的制备设备，并通过管道输送到洁净区的用水点。
- ◆ 与血液或药液接触的无菌医疗器械，末道清洗用水达到注射用水要求，并按规定对注射用水进行检测。
 - 常用的工艺用水有饮用水、纯化水、注射用水。

第二十二條

✦ 工艺用水的管理

- ◆ 工艺用水管理规定
- ◆ 工艺用水的储罐和输送管道材料
 - 用不锈钢或其他无毒材料制成
- ◆ 储罐和输送管道清洗、消毒
 - 定期清洗、消毒并做好记录

第四十一条（第2款）

✦对初包装材料的要求

- ◆初包培育材料的选择和/或确认。
 - 执行GB/T 19633《最终灭菌医疗器械的包装》标准。
- ◆初包装形式
 - 保证在包装、运输、贮存和使用不会对无菌医疗器械造成污染。

GB/T 19633

《最终灭菌医疗器械的包装》

- ✦ 规定了用于最终灭菌医疗器械包装的一次性材料和可再次使用的容器的要求（第6章）。
- ✦ 概述了最终灭菌医疗器械制造者对包装过程开发和确认的主要要求（第7章）。成型和密封被认为是最关键的过程，但其他过程操作也对最终包装有影响。
- ✦ 规定了评价无菌医疗器械包装性能的基本要求（第7章） 其目的是为医疗器械设计者和制造者对包装在加工、运输和贮存过程中对器械部件保护的全性能的鉴定提供出试验和评价框架。

第四十六条

✦ 洁净室（区）内使用设备的要求

- ◆ 结构型式与材料不应产生污染，有防止尘埃产生和扩散的措施。
- ◆ 设备、工装与管道表面是光洁、平整、无颗粒物质脱落，并易于清洗和消毒或灭菌。
- ◆ 操作台光滑、平整、无缝隙、不脱落尘粒和纤维，不易积尘，并便于清洗、消毒。

第四十七条

- ✦ 洁净室（区）内与物料或产品直接接触的设备、工装及管道表面
- ◆ 无毒、耐腐蚀，不与物料或产品发生化学反应和粘连。
 - ◆ 无死角并易于清洗、消毒或灭菌。

第四十八条

- ✦ 洁净室（区）内设备所用的润滑剂、冷却剂、清洗剂不会对产品造成污染。
- ✦ 若适用时，不清洗零配件所用的脱模剂应无毒、无腐蚀，不会影响最终产品的质量。

第四十九条

✦对工位器具及其管理的要求

- ◆制定管理文件、登记和记录。
- ◆数量足够。
- ◆能够避免产品受损和有效防止产品污染。

第五十条

★ 零配件、物料或产品进入洁净室（区）的清洁处理

- ◆ 针对生产中的主要污染，采取适当的措施。
- ◆ 有净化程序和设施。
- ◆ 净化程序和设施能有效去除其上的污染物。
- ◆ 末道清洁处理在相应级别洁净室（区）内进行。
- ◆ 所用的处理介质能满足产品的质量要求。
 - 如：与人体血液或药液直接接触的零配件，在十万级洁净室（区）内用注射用水或同等要求的纯水进行末道清洗。

第五十一条

✦清场

- ◆管理规定和记录。
- ◆若有影响时，生产前应确认无上次生产遗留物。
- ◆评价防止产品交叉污染的有效性。

第五十二条

✦批号管理

- ◆建立批号管理文件，规定批号编制方法、生产批和灭菌批组批方法，明确生产批号和灭菌批号的关系；
- ◆规定每批应形成的记录，根据批记录能实现可追溯性要求，能满足原料采购数量、生产数量和批准销售数量的追溯。

第五十三条

✦ 灭菌方法的选择

- ◆ 所用的灭菌方法（环氧乙烷、湿热、辐照等）或无菌加工技术的适宜性。
- ◆ 灭菌能力的适应性。
 - 灭菌容器与生产相适应。
 - 有自动监测及记录装置。
- ◆ 若采用无菌加工技术，在生产过程中执行国家相关法规和标准的规定。
 - 如YY/T 0567《医疗产品的无菌加工》。

第五十五条

器械早班车

✦ 无菌医疗器械灭菌过程确认

- ◆ 确认的程序文件。
- ◆ 首次确认。
- ◆ 再确认。
 - 如灭菌条件，包括产品，灭菌器、工艺参数等发生了变化时。
- ◆ 符合相关标准的规定。
- ◆ 确认记录或报告需经过评审和批准。
- ◆ 无菌加工要进行过程模拟试验。
 - 灭菌过程确认或无菌加工的过程模拟试验参见GB18278～GB18280和YY/T0567。

器械早班车

灭菌过程确认

✦ 无菌产品是指无存活微生物的产品。当医疗器械必须以无菌的状态供应时，要使用一切可行的手段，在灭菌前将医疗器械上的各种外来的微生物污染降至最低限度。产品即使是在符合医疗器械质量体系标准（见ISO13485）要求的标准条件下生产，灭菌前可能仍会带有微生物，虽然数量较少。此类产品属非无菌产品。灭菌的目的是灭活污染的微生物，从而使非无菌产品转变成无菌产品。

灭菌过程确认

✦ 采用物理和/或化学手段灭活微生物使医疗器械无菌，通常遵循一个近似的指数规律；这必然意味着微生物从所施加的一定程度的灭菌中存活下来存在着一个有限概率。对于一个给定的灭菌过程，存活概率取决于微生物的数量和种类，还取决于灭菌过程中微生物所处的环境。因此，经受灭菌处理过程的产品总体中任何单个产品是不能保证绝对无菌的，产品总体的无菌水平只能以器械上有存活微生物的概率来表示。

◆ 无菌医疗器械要达到 10^{-6} 的无菌保证水平。

灭菌过程确认

✦ YY0287（ISO13485）标准把某些不能由随后的产品检验和试验来充分证实其结果的生产过程称之为“特殊过程”。灭菌就是这样一个特殊过程，因为其过程的功效不能通过产品的检验和试验来证实。因此，灭菌过程需在用前确认，过程的性能必须进行常规监视，设备需进行维护。

灭菌过程确认

✦使产品经过正确确认和精确受控的灭菌过程，不是提供产品无菌和在这方面适合于预期用途的可靠保证唯一考虑的因素。还必须注意其它一系列的因素，包括所用原材料和/或组成的微生物状态（生物负载）、随后的贮存，以及产品生产、装配和包装环境的控制。

医疗器械灭菌确认与常规控制标准

GB 18279-2000 （ ISO 11135:1994 ）

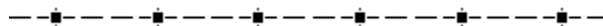
医疗器械 确认和常规控制 环氧乙烷灭菌

GB 18280-2000 （ ISO 11137:1995 ）

医疗保健产品的灭菌 确认和常规控制要求 辐
射灭菌

GB 18278-2000 （ ISO 11134: 1994 ）

医疗保健产品的灭菌 确认和常规控制要求
工业湿热灭菌



GB18279 医疗器械 确认和常规控制

环氧乙烷灭菌

环氧乙烷灭菌的确认

试运行
5.2

性能鉴定

物理鉴定
5.3

微生物学鉴定
5.4

术语 (GB/T9000)

✦ 确认 validation :

通过提供客观证据，对**特定的预期用途或应用要求**已得到满足的认定

✦ 验证 verification:

通过提供客观证据，对**规定要求**已得到满足的认定

✦ 鉴定过程 qualification process

证实满足规定要求的**能力**的过程

GB18279 医疗器械 确认和常规控制

环氧乙烷灭菌

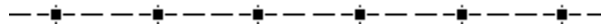
- ✦ 试运行：确认灭菌设备和通风设备安装后空载条件下各项技术性能是否满足设备的技术规范的要求。
- ✦ 物理性能鉴定：验证正常装载条件下整个灭菌周期内灭菌器内环境条件（压力、温度、湿度、EO浓度）是否均匀、稳定。所有被灭菌器械是否保持在规定的条件。
- ✦ 微生物学性能鉴定：用生物指示菌片验证，确定灭菌参数（存活曲线法，部分阴性法，**半周期法**）。

无菌加工技术的确认与常规控制

YY 0567.1-2005 （ ISO 13408-1： 1998 ）
医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求
YY 0567.2-2005 （ ISO 13408-2： 2003 ）
医疗产品的无菌加工 第2部分：过滤



ISO 13408- 3 ： 医疗产品的无菌加工 第3部分：冻干
ISO 13408-4： 医疗产品的无菌加工 第4部分：在位洁净技术
ISO 13408-5： 医疗产品的无菌加工 第5部分：在位灭菌
ISO 13408-6： 医疗产品的无菌加工 第6部分：隔离体系统
EN 13824： 2004 医疗器械灭菌 液体医疗器械的无菌加工 要求



YY 0567.1-2005

医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求

- ✦ 无菌加工适用于以下两种确定的情形：
 - ◆ 溶液的无菌制备和灌装；
 - ◆ 不能在其容器内进行最终灭菌的固体产品的无菌处理、传输和包装。
- ✦ 对于直接与无菌灌装产品接触的所有产品部件或组件，在无菌加工之前需要进行预灭菌。产品则是在微生物和微粒水平保持在规定水平和人员干预最小的受控区域内进行加工。
- ✦ 无菌加工是一个要求严格的过程。
- ✦ 无菌加工的无菌保证只能通过与该过程所相关的设施、设备和人员等因素来推断。

YY 0567.1-2005

医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求

-
- ✦ 无菌加工中需要考虑的主要要素包括：
 - ✦ a) 人员的培训；
 - ✦ b) 厂房、设备和设施的布局和规范；
 - ✦ c) 微粒和微生物环境监视规程；
 - ✦ d) 水、蒸汽、空气及其他过程用气系统；
 - ✦ e) 生产操作的描述和步骤，包括：人员、材料、物流、溶液制备和相关接受准则；
 - ✦ f) 灭菌过程的使用和确认，包括消毒；
 - ✦ g) 培养基模拟灌装和容器/密闭系统的确认方法和数据要求；
 - ✦ h) 接受准则、调查评审和放行/拒收判定的操作准则。

第五十六条

✦ 灭菌过程参数记录

- ◆ 制定灭菌过程控制文件。
- ◆ 灭菌过程与灭菌工艺文件保持一致。
- ◆ 工作人员严格执行灭菌设备操作规程。
- ◆ 灭菌设备按规定进行维护和保养。
- ◆ 灭菌过程和参数记录完整、齐全，有可追溯性。

第六十二条（第2款）

★ 无菌医疗器械的贮存

- ◆ 规定贮存条件，在注册产品标准和包装标识或标签或使用说明书中注明。
- ◆ 贮存场所有监控设施。
- ◆ 监控记录。

第六十三条（第5项）

✦建立菌检室

◆符合要求

- 无菌操作间洁净度应达到10000级，室内温度保持在20-24℃，湿度保持在45-60%。
超净台洁净度应达到100级
- 控制微粒数、菌落数、使用前后进行消毒
- 人员净化程序（有缓冲间）

◆与生产能力相适应

- 无菌室的大小和数量

第六十六条

✦产品留样

- ◆根据需要，建立留样室。
- ◆按规定进行留样。
- ◆制定留样管理办法。
- ◆留样观察记录。

第八十九条

✦本实施指南适应的产品范围

- ◆通过最终灭菌的方法或
- ◆通过无菌加工技术
- 使产品无任何形式的存活微生物的医疗器械。
- 或任何标称“无菌”的医疗器械。

第九十条

✦ 本实施指南中提出的“执行相关法规和标准”是指，对于无菌医疗器械国家制定了一系列的法规和标准，以及管理体系方面的国家、行业标准，生产企业在建立和实施质量管理体系时应执行这些相关法规和管理标准。

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

1. 质量管理体系标准

✦ YY 0033—2000 无菌医疗器具生产管理规范

✦ YY/T 0287—2003(ISO 13485:2003)

医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

✦ GB/T 19000—2000 (ISO 9000: 2000)

质量管理体系 基础和术语

✦ GB/T 19001—2000 (ISO 9001: 2000)

质量管理体系 要求

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

2. 风险分析

✦ **YY/T 0316—2003（ISO 14971:2000）**
医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

✦ **EN 12442-1 /ISO22442-1 医疗器械生**
产用动物组织及其衍生物 第1部分：
风险分析与管理

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

★ 3. 洁净室及其控制

★ ISO14644-1 洁净室及其环境控制

第1部分：空气洁净度分级

★ ISO14644-2 洁净室及其环境控制

第2部分：检测和监视规范

★ ISO14644-3 洁净室及其环境控制

第3部分：计量和检测方法

★ ISO14644-4 洁净室及其环境控制

第4部分：设计、建造和投入使用

★ ISO14644-5 洁净室及其环境控制 第5部分：运行

★ ISO14644-6 洁净室及其环境控制

第6部分：词汇

★ ISO14644-7 洁净室及其环境控制 第7部分：隔离区

无菌医疗器械^{器械早班车}质量管理体系相关标准

4. 灭菌确认与常规控制

★ GB 18278-2000 (ISO 11134: 1994)

医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求
工业湿热灭菌

★ GB 18279—2000 (ISO 11135:1994)

医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制

★ GB 18280—2000 (ISO 11137:1995)

医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求
辐射灭菌

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

灭菌确认与常规控制

- ✦ **ISO 14937:2000** 医疗产品的灭菌 医疗器械灭菌过程用灭菌剂特性和开发 确认和常规控制的通用要求
- ✦ **EN ISO 14160:1998** 带有源动物材料一次性使用医疗器械的灭菌 液体化学灭菌剂灭菌的确认和常规控制

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

5. 无菌加工技术的确认与常规控制

✦ **YY 0567.1-2005 (ISO 13408-1: 1998)**
医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求

✦ **YY 0567.2-2005 (ISO 13408-2: 2003)**
医疗产品的无菌加工 第2部分：过滤

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

无菌加工技术的确认与常规控制

- ✦ ISO 13408- 3：医疗产品的无菌加工
第4部分：冻干
- ✦ ISO 13408-4：医疗产品的无菌加工
第4部分：在位洁净技术
- ✦ ISO 13408-5：医疗产品的无菌加工
第5部分：在位灭菌
- ✦ ISO 13408-6：医疗产品的无菌加工
第6部分：隔离体系统

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

6. 最终灭菌医疗器械的包装

★ **GB/T 19633—2005（ISO 11607-1~2：2003）**
最终灭菌医疗器械的包装

★ **ISO 11607-1：2003 最终灭菌医疗器械的包装 第1部分：材料、无菌屏障系统、和包装系统的要求**

★ **ISO 11607-2：2003 最终灭菌医疗器械的包装 第2部分：成形、密封、和装配过程的确认**

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

7. 临床研究

★ YY 0279.1 (ISO 14155-1: 2003)

用于医疗器械临床研究

第1部分：通用要求

★ YY 0279.2 (ISO 14155-2: 2003)

用于医疗器械临床研究

第2部分：临床研究方案

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

✦ 8. 生物学评价

✦ GB/T 16886.1-2001(ISO 10993-1:1997)

医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验

✦ GB/T 16886.2-2000(ISO 10993-2:1992)

医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

✦ GB/T 16886.7-2001(ISO 10993-7: 1995)

医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷残留量

✦ GB/T 16886.18-2006 (ISO 10993-18: 2005)

医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学定性
(报批中)

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

★生物学评价

- ★ 主要目的保护人类免受医疗器械使用所产生的潜在生物学风险。
- ★ 在医疗器械风险管理过程（各医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分）中进行生物学评价的指南性文件，其方法是将所有来源的已有数据的评审与必要时选择并补充进行试验相结合，以能针对各医疗器械的使用安全性进行全面的生物学评价。
 - ◆ 医疗器械其与人体的接触类型和临床接触时间的分类

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

9. 产品上微生物的控制与检验

- ✦ **ISO 11737-1:1995 医疗器械的灭菌 微生物法 第1部分：产品上微生物总量的估计**
- ✦ **ISO 11137-2: 1998 医疗器械灭菌 微生物法 第2部分：灭菌过程确认中所进行的无菌试验**

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

10. 器械标识“无菌”的通用要求

- ★ EN 556-1: 2001 标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终灭菌医疗器械的要求 (YY)
- ★ 规定了标示“无菌”最终灭菌医疗器械的要求。医疗器械只有当使用了一个确认过的灭菌过程，才可以标示“无菌”；标示“无菌”的、最终灭菌过的医疗器械，器械上/器械中其存在存活微生物的理论概率应不超过 1×10^{-6} 。供应商通过提供证实该器械已经过一个确认过的灭菌过程的文件和记录，表明其符合无菌的要求

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

✦ 器械标识“无菌”的通用要求

- ✦ EN 556-2: 2003 标示“无菌”医疗器械的要求
第2部分：无菌加工医疗器械的要求（YY）
- ✦ 规定了标示“无菌”的无菌加工医疗器械的要求。
当一种医疗器械预期无菌又不能进行最终灭菌时，
无菌加工便是其采用的制造方法。
- ✦ 无菌加工要求:i) 整个产品灭菌后再装入灭菌后的
容器内;或ii) 产品的组成灭菌后再进一步进行
加工/组装, 最后将产品包装于灭菌后的容器内。
- ✦ 上述两项标准正在转化为行业标准

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

13. 手术衣

★ YY/T 0506.1—2005 (EN 13795-1: 2002) 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服 第1部分：制造厂、处理厂和产品的通用要求

- ◆ 大多数术后手术部位的感染都是在手术过程中引发的，这是因为微生物此时有机会到达开放着的创面。微生物源或来自外部（即来自医务人员、无生命物体或其他病人），或来自内部（即来自病人）。在洁净手术中，手术室医务人员和病人的皮肤是最重要的微生物源。在易感染手术中（如矫形和血管内植入物手术），皮肤中常见的微生物菌丛是手术部位的主要感染源。
- ◆ 感染途径为接触传播或空气传播。后者情况下，弥散的人体皮屑常常是传染原的载体，本标准所涉及各类屏障用于减少手术部位感染。

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

手术衣

- ✦ 一个健康的人行走时，每分钟会向空气中弥散出 5 000 个带菌皮屑，这些微粒的大小为 $5\mu\text{m}\sim 60\mu\text{m}$ ，每个皮屑上估计平均携带需气菌和厌氧菌约 5 个。这些在空气中传播的微粒或直接沉降于创面，或先沉降于器械上或其他与创面接触的器具上，再通过它们间接对创面造成污染。间隙大于 $80\mu\text{m}$ 的织物如传统的棉织品，基本不能阻止皮屑的弥散。
- ✦ 洁净服可用于降低带菌皮屑从手术人员身上向手术室空气中弥散。

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

器械早班车

手术衣需评价的特性

- ✦ 阻微生物穿透-干态
- ✦ 阻微生物穿透-湿态
- ✦ 洁净度-微生物
- ✦ 洁净度-微粒物质
- ✦ 落絮
- ✦ 阻液体穿透
- ✦ 胀破强度-干态
- ✦ 胀破强度-湿态
- ✦ 拉伸强度-干态
- ✦ 拉伸强度-湿态

器械早班车

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

器械早班车

手术单需评价的特性

- ✦ 阻微生物穿透-干态
- ✦ 阻微生物穿透-湿态
- ✦ 洁净-微生物
- ✦ 洁净-微粒物质
- ✦ 落絮
- ✦ 阻液体穿透
- ✦ 胀破强度-干态
- ✦ 胀破强度-湿态
- ✦ 拉伸强度-干态
- ✦ 拉伸强度-湿态
- ✦ 用于创面隔离的固定用粘贴

器械早班车

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

洁净服需评价的特性

✦ 阻微生物穿透-干态

✦ 洁净微生物

✦ 洁净-微粒物质

✦ 落絮

✦ 胀破强度-干态

✦ 拉伸强度-干态

无菌医疗器械质量管理体系相关标准

14. 其他

✦ **YY/T 0467—2003（ISO/TR 16142：1999）**
医疗器械 保障医疗器械安全和性能 公认
基本原则的标准选用指南

- ◆ 注：ISO/DIS 15378 药品初包装材料 ISO 9001：2000应用的专用要求，包含生产质量管理规范（GMP）

第九十条

✦ 生产企业可根据无菌医疗器械产品的特点，确定不涉及的条款，并说明不涉及的合理性。

- ◆ 无菌医疗器械的概念覆盖的产品品种很多，产品组成和加工工艺差异很大，生产过程复杂程度很不相同，除有条件的条款可剪裁外，不适用的条款，也应作出说明。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE