无菌医疗器械灭菌工艺注册技术审查指导原则（征求意见稿）

一、前言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。即便医疗器械产品是在满足质量管理体系（例如YY/T 0287/ISO 13485）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，此类产品即属非无菌产品。灭菌的目的就是灭活微生物，将非无菌产品转变为无菌产品。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活微生物的概率，这个概率即是无菌保证水平（SAL）。对于最终灭菌过的无菌医疗器械，其存在活微生物的理论概率应不超过10-6。

本指导原则系对无菌医疗器械灭菌工艺的一般性要求，未涉及其他技术要求。对于产品其他技术要求有关注册申报资料的准备，注册申请人还需参考相关的法规和指导性文件。如有其他法规和指导性文件涉及某类医疗器械灭菌工艺的具体规定，建议注册申请人结合本指导原则一并使用。

本指导原则系对注册申请人和审查人员的灭菌工艺方面的指导性文件，不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。注册申请人应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知灭菌理论和灭菌技术水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则适用范围仅限于采用基于微生物灭活的生产企业灭菌的无菌类医疗器械的相关注册申报资料的准备。本指导原则不包括以下情况：1）医疗器械灭菌设备；2）微生物排除而非微生物灭活的工艺；3）含动物源性材料的医疗器械灭菌；4）液体灭菌剂浸泡的灭菌工艺；5）一次性医疗器械重复使用的灭菌；6）医疗机构灭菌的重复使用器械。

三、基本要求

质量管理体系认为灭菌是特殊过程，其过程有效性不能完全通过后续的产品的检验和测试来验证，因此应在产品正式灭菌前进行灭菌确认，并在日常履行常规监测和设备维护。灭菌物品的无菌保证不能依赖于最终产品的无菌检验，而是取决于生产过程中采用已得到确认的灭菌工艺、严格的GMP管理和良好的无菌保证体系。目前常用的医疗器械灭菌方法有湿热灭菌、干热灭菌、环氧乙烷灭菌和辐射灭菌，其开发、验证和常规控制已有相关国家和行业标准。

（一）常用灭菌方法概述

| 灭菌方法  项目 | 湿热灭菌 | 干热灭菌 | 环氧乙烷灭菌 | 辐射灭菌 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 原理 | 利用高温使得微生物细胞蛋白质凝固变性导致微生物的蛋白质、核酸、细胞壁和细胞膜破坏,达到灭菌的目的。 | 利用高温使微生物细胞成分产生非特异性氧化而被破坏，达到灭菌目的。 | 环氧乙烷的环状结构断裂与菌体内蛋白质上的氨基-NH2，羧基-COOH，羟基-OH，巯基-SH活性基团烷基化作用，使酶代谢过程发生障碍，从而破坏菌体的新陈代谢，达到灭菌的目的。 | 主要利用高能射线照射后发生的电离作用和化学作用，其次是水分经辐射发生电离作用而产生各种游离基和过氧化氢再与细胞内其它物质作用，破坏微生物代谢，从而导致微生物细胞死亡，达到灭菌目的。 |
| 控制参数 | 温度、压力、暴露时间 | 温度、暴露时间或传送速度、 | 环氧乙烷浓度、时间、温度、湿度、压力 | 剂量 |
| 影响因素 | 产品包装形式、产品结构、温度分布、材质、产品装载、热穿透能力、蒸汽质量、微生物数量种类 | 产品包装形式、产品结构、温度分布、材质、产品装载、热穿透能力、微生物数量种类 | 产品包装形式、产品结构、材质、产品装载、温度分布、微生物数量种类 | 材质、产品装载、微生物数量种类、介质（如含水量、含氧量等） |
| 灭菌因子 | 湿热（饱和蒸汽、过热水、空气蒸汽混合气体） | 干热（空气） | 纯环氧乙烷或  环氧乙烷混合气体 | 钴60、铯137、X射线、电子束 |
| 材料影响 | 需要能耐受高温高湿 | 需要耐受高温 | 灭菌剂对材料物理、化学、生物安全性的影响 | 部分材料（如PVC）如脆化、变色、产生气味、硬化、软化、化学抗性的增强或减弱和熔融温度的增加或降低 |
| 主要特征参数 | 灭菌过程参数（时间、温度、压力等）及允差、预处理达到的温度以及移入灭菌柜的所需时间（若采用）、蒸汽干燥度、灭菌腔体内最低最高温度及监测位置。 | 灭菌过程参数（时间、温度、热气流速等）及允差、预处理要求（若采用）、腔体最低最高温度及监测位置。 | 灭菌过程参数（时间、浓度、压力、温度、湿度）及允差、预处理要求（若采用）、解析（若采用）、灭菌周期（包括处理、EO注入、换气等）。 | 最大可接受剂量、灭菌剂量以及监测位置 |
| 设备主要特征 | ①符合相关法规的安全性要求如压力容器；②泄漏接受水平；③材料要求；④对过程变量进行监测、记录和控制；⑤设备安装要求如蒸汽质量、过滤、隔离、最大和最小压力；⑥报警功能⑦控制程序可靠性。 | ①设备的识别；②符合相关法规的安全性要求；③手册和操作指南；④设备部件不得产生污染；⑤公用实施的要求；⑥冷却和排气方式、循环方式；⑦对过程变量进行监测、记录和控制；⑧控制程序逻辑准确性。 | ①设备部件及材料；②符合相关法规的安全性要求；③环氧乙烷和其他气体进入柜室的方式；④蒸汽质量；⑤公用实施的要求；⑥对过程变量进行监测、记录和控制；⑦控制程序逻辑准确性。 | ①辐射装置及特征；②辐射源及源活度③传输系统路径和速度；④辐射容器尺寸、材料和构造；⑤γ源位置指示方式；⑥异常时源自动回位和自动停止（电子束方式自动停止）；⑦控制程序逻辑准确性⑧符合相关法规的安全性要求； |
| 生物指示物 | 嗜热脂肪地芽孢杆菌 | 萎缩芽孢杆菌 | 萎缩芽孢杆菌 | 不建议使用生物指示物 |
| 灭菌残留 | 无 | 无 | EO、ECH、EG | 无 |
| 产品放行 | 参数放行或生物指示物无菌结果与参数结合方式放行，同时满足监管的要求。 | 参数放行或生物指示物无菌结果与参数结合方式放行，同时满足监管的要求。 | 参数放行或生物指示物无菌结果与参数结合方式放行，同时满足监管的要求。 | 灭菌剂量放行，同时满足监管的要求。 |
| 包装要求 | 耐压（若适用）、耐湿、耐高温，易热穿透 | 耐高温，易热穿透 | 需透气，允许蒸汽、空气、环氧乙烷的穿透 | 耐辐射的材料 |
| 适用材料评价 | 首先要考虑材料的最高工作温度、较高支持温度或热变形温度，明确材料灭菌可接受温度。 | 首先要考虑材料的热变形、玻璃化转变、熔点温度，明确材料灭菌可接受温度。 | 一些材料可能会在灭菌几个月后性能发生改变；某些材料可能在一段时间后恢复正常；也有可能增加拉伸性能和减少弹性系数，另外添加剂或增塑剂可能会显著影响环氧乙烷灭菌适合性。 | 考虑材料的强度、颜色、清晰度和生物相容性。辐射对材料的影响可能不立即显示出来，需要考虑加速老化求的材料适合性的初步特征。 |
| 相关标准 | GB 18278.1-2015 《医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》  YY/T 1265-2015 《适用于湿热灭菌的医疗器械的材料评价》 | YY/T 1276-2016《医疗保健产品干热-医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》  YY/T 1263-2015 《适用于干热灭菌的医疗器械的材料评价》 | GB 18279.1-2015 《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、确认和常规控制要求》  GB 18279.2-2015 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分：应用指南》  YY/T 1267-2015 《适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价》 | GB 18280.1-2015 《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》  GB18280.2-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：应用指南》  GB 18280.3-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南》  YY/T 0884-2013 《适用于辐射灭菌的医疗保健产品的材料评价》 |

（二）灭菌确认

灭菌确认的目的是形成文件化的证据表明某一特定过程能够持续地生产出符合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安全性和有效性相关的预定的规格和质量特征。宜按照批准的书面文件（方案）进行过程确认，该书面文件包括在测试开始前规定的接收准则。该文件宜由灭菌专家评审。确认要素有：安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定。

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：

1. 使用的原料和/或组件的微生物状况；
2. 用于产品的清洁和消毒程序的常规控制和确认；
3. 产品制造、装配和包装环境的控制；
4. 设备和过程的控制；
5. 人员及其卫生的控制；
6. 产品的包装方式和包装材料；
7. 产品的储存条件。

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出现的顺序一致。开发和确认的程序可能是反复实施的。

本指导原则列举了注册申报资料中关于生产企业灭菌工艺研究需提供的灭菌确认相关内容，但不仅限于所列内容。

1.湿热灭菌确认

湿热灭菌确认主要通过以下几个步骤：

1.1主要的准备工作：从待灭菌的产品组合中选择最难灭菌的产品，在产品中确定最难灭菌的位置放置生物指示物制作成过程挑战装置。

1.2湿热灭菌的常见类别：饱和蒸汽、空气蒸汽混合气体、水浸没、水喷淋，应根据产品和包装的特性选择合适的湿热灭菌方式。

1.3微生物性能鉴定可采用生物负载法、生物负载/生物指示物法、生物指示物法。

1.4常使用生物负载/生物指示物法、生物指示物法进行灭菌。以生物指示物法进行说明微生物性能鉴定：

1）半周期法：将合适数量的过程挑战装置放置在灭菌装载内部,运行短周期和半周期，预期的结果：短周期运行挑战用具的无菌实验部分呈阳性，半周期全部呈阴性。上述半周期应连续成功运行3次。日常灭菌时应采用半周暴露时间的2倍。

2）周期计算法：采用存活曲线法或部分阴性法等计算D值，再根据D值计算所需灭菌时间，确保SLR不小于12。

半周期是指灭菌处理时间以常规灭菌周期中所需处理时间的一半的灭菌周期。请注意半周期不是从常规灭菌周期而来，恰好相反。根据灭菌对象的灭菌难易，通过D值或经验推算半周期所需处理时间，证明在半周期处理后品内PCD全部呈阴性，从而推断常规处理时间（2倍半周期处理时间）下实现无菌保证水平。短周期是灭菌处理时间以短于半周期灭菌周期中所需处理时间的灭菌周期。短周期运行要求运行后产品内PCD有部分呈阳性，以证明过程的可靠性。

2.干热灭菌确认

中国和国际上干热灭菌不常用，灭菌确认主要通过以下几个步骤：

2.1主要的准备工作：从待灭菌的产品组合中选择最难灭菌的产品，在产品中最难灭菌的位置放置生物指示物制作成挑战用具。

2.2微生物性能鉴定可采用生物负载法、生物负载/生物指示物法、生物指示物法。

2.3以生物指示物法进行说明微生物性能鉴定：

1）半周期法：将合适数量的挑战用具放置在装载内部,运行短周期和半周期，预期的结果：短周期运行挑战用具的无菌实验部分呈阳性，半周期全部呈阴性。上述半周期应连续成功运行3次。日常灭菌时应采用半周时间的2倍。

2）周期计算法：采用存活曲线法或部分阴性法等计算D值，再根据D值计算所需灭菌时间，确保SLR不小于12。

3.环氧乙烷灭菌确认

1）采用半周期进行环氧乙烷灭菌确认，微生物性能鉴定可采用生物负载法、生物负载/生物指示物法、生物指示物法。

主要通过以下几个步骤：

3.1主要的准备工作：从待灭菌的产品组合中选择最难灭菌的产品，在产品中最难灭菌的位置放置生物指示物制作成内部过程挑战装置（IPCD）；选择最难灭菌的装载为灭菌确认的模拟装载；初步选择一种或几种候选的外部过程挑战装置（EPCD）。

3.2短周期运行：将合适数量的IPCD放置在装载内部，将EPCD放置装置的外部，采用下限条件运行短周期，预期的结果：EPCD的无菌实验阳性率远大于产品的无菌实验阳性率（也可通过其他部分周期法进行比较两者的抗力）。

3.3半周期运行：将合适数量的ICPD放置在装载内部,将EPCD放置装置的外部，采用下限条件运行半周期，预期的结果：IPCD无菌实验阴性，EPCD无菌实验呈阴性或部分阴性。上述运行应连续3次。

3.4整周运行：将合适数量的产品放置在装载内部，采用上限条件运行整周期（气体暴露时间是半周期的2倍），预期结果：灭菌后产品满足产品技术要求，并制定了产品残留EO、ECH的检测要求。上述运行建议3次以证明可重复性。如果日常存在产品二次灭菌的可能，建议在确认时进行2次产品重复灭菌以确定产品耐受重复灭菌适合性评价。具体信息参考GB18279。

2）周期计算法：采用存活曲线法或部分阴性法等计算D值，再根据D值计算所需灭菌时间，确保SLR不小于12。

4.辐射灭菌确认

辐射灭菌确认过程中的微生物性能鉴定采用生物负载法。

辐射灭菌的主要步骤：

4.1主要的准备工作：选择合适的产品（根据产品密度和生物负载水平）为辐射灭菌代表样品，理由应形成记录。

4.2确定产品的最大可接受计量（MAD）：选择一定的数量的样品采用预期的最大可接受剂量进行灭菌，预期的结果：产品满足产品技术要求。

4.3灭菌剂量设定（设定方法企业可在方法1、方法2或VDmax三者中根据实际状况选择其一）：选择一定数量的灭菌前样品，进行生物负载的测定。采用合适的剂量设定方法进行剂量设定。其中方法1是产品的的生物负载抗力不超过标准抗力分布的条件下，根据生物负载数量设定剂量；方法2根据产品的生物负载的抗力设定剂量；VDmax的剂量设定类似方法1，但其是基于10-1的验证剂量来设定灭菌剂量。

4.4剂量分布测试（Dose mapping）：产品装载中选择一定的间距布置剂量计后进行辐射灭菌。对灭菌后的剂量计测定剂量，获得灭菌装载中的最大剂量点、最小剂量点，以及剂量不均匀度，并确定日常剂量的监测点。

（三）灭菌过程中的灭菌剂及其衍生物的残留

目前常用的4种灭菌方法除环氧乙烷外均无明显灭菌剂残留。在确定环氧乙烷对医疗器械灭菌的适宜性时，重要的是确保产品正常使用中环氧乙烷（EO）、氯乙醇（ECH）和乙二醇（EG）残留水平对患者产生最小的风险，因此应对使用EO灭菌的医疗器械灭菌剂及其衍生物的最大允许残留量作出规定。根据风险评定资料（GB/T 16886.7的附录I）计算出的EG允许限量水平高于医疗器械中可能的残存量，因此目前主要考虑EO和ECH两种残留物质。在确定医疗器械允许释放给患者的EO和ECH的最大日剂量时，器械应按接触时间进行分类。如果材料或器械兼属于一种以上的时间分类，宜采用更为严格的试验和/或评价考虑，对于多次接触的器械，在决定器械属于哪一分类时，宜考虑潜在的累积作用和总的接触时间。如果有适宜的可用数据，若同时使用多个含残留物的器械，宜考虑按比例降低限量，或者当器械只在接触期的部分时间使用时，宜考虑按比例提高限量。

1. 如果产品上灭菌剂及其衍生物残留量有对应产品标准规定的，残留量的限量应执行相应标准。
2. 如果产品上灭菌剂及其衍生物残留量无对应产品标准规定的，残留量的限量参考GB/T 16886.7-2015 《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》执行。
3. 特殊情况：特殊人群如新生儿、早产新生儿和儿童使用的医疗器械上灭菌剂及其衍生物残留量允许限量的确定参考GB/T 16886.7-2015 《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》附录中的计算方法进行。

（四）内毒素的评价

内毒素是产生发热反应的原因之一。若适用，建议直接或间接与血管内、淋巴内或鞘内接触的产品，或是可能与类似全身接触的产品（如输液器、转移器、导管、植入物和输液组件）、或是眼内使用的眼科产品（如硅油、黏弹性产品、眼内透镜）、或标识为无热原的产品应评价内毒素。

1. 检验样本宜在成品中选取，这包括了所有可能影响或提高内毒素水平的因素（例如，包装）。
2. 关于一般的医疗器械，推荐的内毒素限值为BET：20内毒素单位（EU）/器械（如接触血液和或植入器械）；对于接触脑脊液的器械，推荐的内毒素限值为BET：2.15 EU/器械。
3. 标签：满足内毒素限值要求和通过热原试验的产品可给出声称无热原。而所有BET方法的固有检出限都无法使试验证实绝对不含有细菌内毒素。任何采用标识标称无热原的产品应具有确切的证明，这些证明可包括：1）由经认定的人员采用确认过的细菌内毒素试验直接检验产品；2）生产过程生产出无热原的产品的形成文件的确认；3）符合某一适用标准和/或要求的其他证据。

除革兰氏阴性菌可产生热原外，从医疗器械材料中溶出的化学物质通常作为生物相容性的一部分进行评估。

（五）参考标准

建议医疗器械注册申请人尽可能采用国家标准、行业标准和公认的国际标准中规定的方法/措施对其医疗器械产品灭菌信息进行验证，以减少验证结果的偏差，提高验证结论的准确性。附录中列举了可能在无菌医疗器械灭菌中涉及的部分标准，但不仅限于所列内容。

（六）注册时应提交技术文件:

注册申请人在无菌医疗器械注册时应提交灭菌工艺研究资料。一般包括但不限于以下内容：

1. 灭菌场地的描述，主要包括生产企业自行灭菌或委托灭菌。
2. 灭菌方法的描述，需要达到的无菌保证水平。
3. 灭菌工艺的参数（如湿热灭菌的时间、温度、压力等；干热灭菌的时间、温度、热气流速等；环氧乙烷灭菌的浓度、时间、湿度、温度等；辐射灭菌的最大可接受剂量、灭菌剂量等）。
4. 灭菌设备的描述。
5. 灭菌样品的选择及对申报产品的代表性依据。
6. 采用环氧乙烷灭菌，应指明器械上该灭菌剂及其衍生物的残留量。
7. 符合GB 18278.1-2015或YY/T1276-2016或GB18279.1-2015或GB18280.1-2015的确认报告。
8. 申报资料中还应该指明采用的所有相关的国家和行业标准，若有不适用条款应阐明不适用的理由。
9. 应明确灭菌产品的包装形式以及灭菌适宜性（灭菌确认中应包含对包装的评价）还应该描述产品包装（无菌屏障系统）以及该包装如何维持器械的无菌性。

随着科技水平的发展，可能存在除上述灭菌方法外的其他方法。如果生产企业采用除上述灭菌方法之外的灭菌工艺，如过氧化氢、臭氧、过氧乙酸蒸汽、高强度光或者脉冲光、微波辐射、声波、紫外线等。申报方还应该在注册申请资料中提供下述信息：

1. 关于灭菌工艺的全面描述；
2. 用来验证该灭菌周期的方法（例如：半周期法）；
3. 验证方案；
4. 灭菌验证数据。申报资料中还应该指明所有适用的已发表的科学文献。根据申报的具体器械，审评人员可能还会要求提供更多的信息。

四、名词解释

1. 无菌（Sterility）**:**无微生物存活的状态。

注：实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法。

1. 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时虽为低数值，但比SAL为10-3具有更高的无菌保证。

1. 灭菌（Sterilization）：经确认的使产品无存活微生活的过程。

注：在灭菌过程中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此任何单件产品上活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。

1. 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。
2. 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数。
3. 最终灭菌（Terminal sterilized）：产品在其无菌屏障系统内被灭菌的过程。
4. 去热原（Depyrogenation）：清除或灭活致热原材料所设计的确认流程，通过内毒素的灭活来进行监测。注：对于去热原过程，“灭活”是指使引起热原反应的生物物质丧失其发热能力。
5. 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。注：这一系列操作包括产品预处理（如果需要）、在规定的条件下暴露于相应灭菌因子和需要的后处理，灭菌过程不包括灭菌前的清洗、消毒和包装等过程。
6. 生物指示物（Biological indicator）:对规定的灭菌过程有特定的抗力，含有活微生物的测试系统。
7. 确认（Validation）：按要求依据预定规范能持续生产产品的过程所需要的结果，它的获得、记录和解释的文件程序。
8. 参数放行（Parametric release）：根据能证明过程参数在规定允差范围的记录，声明该产品无菌。注：本过程放行方法不涉及使用生物指示物。
9. 灭菌因子（Sterilization agent）:在规定的条件下，具有充分的杀灭活力已达到无菌的物理或化学物质，或其组合。
10. 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。

五、参考文献

1. Submission and Review of SterilityInformation in PremarketNotification (510(k)) Submissionsfor Devices Labeled as Sterile-Guidance for Industry and Foodand Drug Administration Staff,FDA,January 21, 2016

2.USP <161>, Transfusion and Infusion Assemblies and Similar MedicalDevices

3.ANSI/AAMI ST72:2011, Bacterial endotoxins – Test methods, routinemonitoring, and alternatives to batch testing

六、起草单位

浙江省医疗器械审评中心

附录

本指导原则涉及的部分标准

1. GB/T 16886系列医疗器械生物学评价
2. GB/T 18279系列 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷
3. GB 18280系列 医疗保健产品灭菌 辐射
4. GB/T 19633系列 最终灭菌医疗器械包装
5. GB/T 19973系列 医用器材的灭菌 微生物学方法
6. GB 18278.1-2015 医疗保健产品灭菌 湿热 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
7. GB/T 19974-2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求
8. GB/T 31995-2015 医疗保健产品灭菌 辐射 证实选定的灭菌剂量 VDmax方法
9. GB/T 18281.1-5系列 医疗保健产品灭菌 生物指示物
10. GB/T 33420-2016 压力蒸汽灭菌生物指示物检验方法
11. GB/T 33419-2016 环氧乙烷灭菌生物指示物检验方法
12. GB/T 24628-2009 医疗保健产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备
13. GB/T 19972-2005 医疗保健产品灭菌 生物指示物选择、使用及检验结果判断指南
14. YY/T 0466系列 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号
15. YY/T 0698系列 最终灭菌医疗器械包装材料
16. YY/T 1263-2015 适用于干热灭菌的医疗器械材料的评价
17. YY/T 1265-2015 适用于湿热灭菌的医疗器械材料的评价
18. YY/T 1267-2015 适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械材料的评价
19. YY/T 0884-2013 适用于辐射灭菌的医疗保健产品的材料评价
20. YY/T 1276-2016 医疗器械干热灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
21. YY/T 0618-2017 医疗器械细菌内毒素试验方法常规监控与跳批
22. 《中国药典》（2015年版）1421 灭菌法

无菌医疗器械灭菌工艺注册申报资料指导原则编制说明

一、指导原则编写目的和背景

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范产品注册申报过程中审查人员对灭菌信息注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触产品灭菌信息的注册审查人员对灭菌的原理、适用材料、灭菌确认、灭菌剂残留、内毒素等各个方面有基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度，以确保产品的安全、有效。

（三）本指导原则参考了Submissionand Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile Guidance for Industry and Foodand Drug Administration Staff, FDA,January 21, 2016。因中美法规的差异，无菌产品无菌保证水平不一致，510(k)指南中提及的某些灭菌方式无法满足我国现行的无菌要求。指导原则按照我国现行的法律法规和规范性文件进行编写。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）。

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）。

（三）《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）。

（四）《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）。

（五）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件。

三、编制单位

浙江省医疗器械审评中心。