

《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》团体标准编制说明

一、工作简况

1.1 任务来源

2025年4月11日，中国医疗器械行业协会医疗器械包装专业委员会组织2025年团体标准预立项会议，南微医学科技股份有限公司提交了《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》的项目计划任务书，会上讨论了标准的立项背景及意义：（1）响应企业无菌产品灭菌后放行时间周期长，对急需使用器械进行治疗的患者不利的痛点。（2）为医疗器械环氧乙烷灭菌生物指示物放行提供详细的操作流程，推动整个行业在灭菌过程中的规范化与标准化，提高行业的整体质量水平。（3）为监管部门对企业的生产和生物指示物放行过程予以监督和管理提供依据，强化行业的监管力度，保障公众的健康与安全。

1.2 主要起草过程

（1）项目筹备

2024年11月，南微医学科技股份有限公司启动项目筹备工作，初步拟定团体标准起草方案，收集相关资料，开始编写标准草案。

（2）项目立项及起草标准草案。

2025年4月11日，中国医疗器械行业协会医疗器械包装专业委员会团体标准立项论证会成功召开。立项会议后，正式组建了以江苏省药品监督管理局审核查验中心为组长的标准起草工作小组，起草小组还包括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等企业单位。成立工作小组后起草了标准草案。

（3）形成征求意见稿

2025年8月，工作组内对标准草案提出各自的意见，并对标准草案进行修改，形成征求意见稿。

1.3 起草单位及分工

主要起草单位及分工见表1。

表1 标准主要起草单位及分工

起草单位	分工
南微医学科技股份有限公司	负责标准起草、调研、协调

起草单位	分工
江苏省药品监督管理局审核查验中心	参与标准起草、审核
广州维力医疗器械股份有限公司	参与标准起草、审核

二、编制原则和确定标准主要内容和依据（如技术指标、参数、性能要求、试验方法、检验规则等依据（包括试验、统计数据））。

2.1 编制原则

本标准的格式严格按照 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》进行编写。

本标准在编制过程中，主要以 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》标准为基础，遵循满足市场需求、技术内容合理、试验方法可行的原则，既能够反映国内各生产企业技术水平，便于生产，又可提高可操作性，便于应用。

2.2 确定标准主要内容和依据

2.2.1 标准依据

GB/T 18281.1-2024 医疗保健产品灭菌生物指示物第1部分：通则

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

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

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

GB/T 33419-2016 环氧乙烷灭菌生物指示物检验方法

GB/T 24628-2025 医疗保健产品灭菌生物与化学指示物测试设备

YY 0033-2000 无菌医疗器械生产管理规范

YY/T 0567.1-2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求

中国药典 2025 年 灭菌用生物指示剂指导原则

Biological Indicator (BI) Premarket Notification [510(k)] Submissions

2.2.2 技术指标

表 3 技术指标

项目	性能指标	性能指标要求	标准依据
生物指示物	微生物的标称总数	$\geq 1.0 \times 10^6$	GB/T 18281.2-2024
	抗力D值	在54 °C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。	GB/T 18281.2-2024

三、主要试验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果和标准水平分析

3.1 验证分析及综述报告

本标准为指导标准，标准中技术参数主要为试验微生物的 D 值和含菌量、生物指示物的培养时间等，这些参数都参考引用了现有的标准，可以采用标准和或文献研究的方式进行验证。

3.1.1~3.1.11 是对本标准具体分析。

3.1.1 生物指示物原理和放行依据

GB 18279-2023 的条款 11 给出产品环氧乙烷灭菌的放行准则，包括：a) 确定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(若采用)。准则中明确了可以采用“确定灭菌过程生物指示物的测试无微生物生长”作为产品放行的准则。本标准参考该准则制定详细的产品灭菌生物指示物放行操作指南，放行依据引用了 GB 18279-2023 中的准则，因此，本次团体标准生物指示物放行准则未再重复进行验证。

3.1.2 生物指示物选择

GB/T 18281.7-2024 是关于生物指示物选择、使用和结果判断的指南文件，本标准中对于生物指示物的选择也是引用了 GB/T 18281.7 标准。

GB/T 18281.2-2024 环氧乙烷灭菌用生物指示物标准的条款 5 中提到试验微生物，试验微生物应为萎缩芽孢杆菌芽孢、枯草芽孢杆菌芽孢或其他证明符合本文件要求的等效性能的微生物菌株。萎缩芽孢杆菌是已被发现合适的菌株。

综上所述，本次团体标准对于生物指示物的选择未再重复进行验证。

3.1.3 设备与材料

生物指示物测试中需要使用到的设备与材料主要包括培养箱、生物指示物和培养生物指示物用的生长培养基。

生物指示物试验时需要对生物指示物按照说明书规定的温度进行培养，控制温度的培养箱是必备的设备。GB/T 18281.1-2024（ISO 11138-1:2017 IDT）的条款 7.1 中规定了培养生物指示物的培养箱的要求：7.1.1 培养箱应能设置、监测与证实具体的培养条件。7.1.2 除常规的温度监测外，培养箱内的温度分布也应被确认。对培养箱的要求，本标准参考引用了 GB/T 18281.1-2024 中的要求。

生物指示物有两项主要的性能指标，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。GB/T 18281.2-2024（ISO 11138-2:2017, IDT）的条款 9.3 中对染菌载体和生物指示物伤的活菌量规定为应 $\geq 1.0 \times 10^6$ ，条款 9.5 和 9.6 中分别规定了使用混合测试气体和 100% 环氧乙烷测试气体进行测试时，含有萎缩芽孢杆菌芽孢的染菌载体或生物指示物的 D 值的要求值。本标准中对生物指示物的性能指标要求参考引用了 GB/T 18281.2-2024（ISO 11138-2:2017, IDT）中的规定。

综上所述，本次团体标准对于培养箱、生物指示物的要求未再重复进行验证。

3.1.4 灭菌产品及其生产环境

确保产品持续灭菌能力的一个重要参数是被灭菌产品的生物负载。因此在产品灭菌前需要控制生物负载的水平在可持续灭菌要求的范围内，对灭菌前在洁净室（区）生产过程中的环境进行控制，YY 0033 规定了无菌器具及其零部件生产与质量管理的基本要求，能够保证生产环境的洁净度。本标准中对产品在受控的洁净室（区）环境下生产，规定了按照 YY 0033 的规定进行确认和监测。因此，本次团体标准对灭菌产品及其生产环境规定的要求未再重复进行验证。

3.1.5 灭菌过程及设施安全

本章节旨在通过系统性安全管控与常态化检查机制，保障灭菌过程相关要素的合规性与风险可控性。在灭菌过程中需要对灭菌车间的安全有效性进行检查并记录。本标准也在附录中给出了灭菌车间安全有效性检查表示例。这些内容基于现有法规要求、行业实践及企业内部质量管理体系制定，具有明确的可操作性和可追溯性，能够直接指导实际检查工作，是可执行的。因此，本次团体标准对灭菌过程及设施安全的要求未再重复进行验证。

3.1.6 灭菌过程相关供应商的管理

本章节旨在通过建立系统化的供应商管理与采购控制机制，确保采购物品（特别是生物指示物等关键物料）的质量稳定性与合规性。

从供应商筛选评估（明确准入要求，涵盖经营状况、生产能力、质量管理体系等方面，必要时开展现场审核）、日常管理（建立包含合同协议、资质文件、质量标准及定期审核报告的供应商档案，通过合同明确技术与质量责任）及动态评估（定期综合评价供应商的产品质量、交货能力等，对存在重大缺陷的供应商采取中止采购及风险追溯措施）三个环节形成闭环管理，另外，GB/T 18281.7-2024（ISO 11138-7:2019，IDT）的条款 6.2.2 是对生物指示物供应商进行审核管理的要求，本标准对生物指示物供应商的管理参见 GB/T 18281.7-2024（ISO 11138-7:2019，IDT）的条款 6.2.2。

供应商筛选评估、日常管理及动态评估的管理，完全基于现有法规框架、行业最佳实践及企业质量管理体系，各环节要求具备明确的可操作性和可追溯性，能够直接指导实际采购管控工作，是可执行的。因此，本次团体标准对灭菌过程相关供应商的管理要求未再重复进行验证。

3.1.7 灭菌过程确认和日常控制

本章节基于 GB 18279-2023（ISO 11135:2014，MOD）的内容起草，旨在规范环氧乙烷灭菌过程的全生命周期管理，包括灭菌过程确认的管理和灭菌过程的日常控制，控制的内容包括人员的培训、设备准确性和可靠性的控制、灭菌产品生物负载的控制和生产环境的洁净度的控制、过程挑战装置的适应性要求及数量和排放位置的要求、过程挑战装置的制作管理等。

对于过程挑战装置，GB 18279-2023（ISO 11135:2014，MOD）标准中给出了相关要求，条款 C.3 中给出了过程挑战装置最少使用量：a) 微生物性能鉴定时，产品装载体积不超 10 m^3 的，每立方米产品体积使用 3 个生物指示物，但至少使用 5 个；b) 微生物性能鉴定时，产品装载体积超过 10 m^3 的，超过部分每增加 1 m^3 ，增加 1 个生物指示物。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，但最多要求 30 个。计算的结果宜取整到较大的数（使用进一法）。

确保灭菌产品状态的体系持续有效是包装灭菌过程有效的前提。GB 18279-2023（ISO 11135:2014，MOD）的条款 D.12.3.3，d) 中要求“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”，因此在本标准的日常灭菌过程控制中明确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。

本章节灭菌过程确认及日常灭菌过程控制需要考虑的要求是基于 GB 18279-2023 的相关要

求，这些要求都是灭菌过程中为了达到有效的灭菌效果需要执行的。目前各企业在开展环氧乙烷灭菌活动基本都可以满足这些要求，是可执行的。因此，本次团体标准对灭菌过程确认和日常控制的要求未再重复进行验证。

3.1.8 生物指示物测试

本章节主要是制定了产品环氧乙烷灭菌后进行生物指示物测试的试验方法。试验方法包括了生物指示物的取样、接种、培养和结果观察与判定四个步骤。

在取样中依据 FDA 指南“Biological Indicator (BI) Premarket Notification [510(k)] Submissions” Attachment I 中给出的要求“Place the BIs in the growth media no more than 8 hours after removal from the sterilization chamber or removal from the sterilized load of devices.”，即要求 BI 灭菌后从灭菌室取出，要在 8 小时内放入生长培养基中培养。本标准在试验方法中依据 FDA 指南也规定灭菌过程完成后，宜在 8 小时内从 PCD 中取出生物指示物，进行生物指示物无菌检查，以保证生物指示物的有效性。

接种过程中，除了阳性对照生物指示物外，同时给出了两种常用的自含式生物指示物和载体型生物指示物的接种方法，都应根据制造商的说明书要求进行接种。

GB/T 18281.1-2024 (ISO 11138-1:2017 IDT) 条款 7.3.2 中指出“对于一个公认的灭菌过程，例如湿热灭菌和环氧乙烷灭菌，利用合适性能的试验微生物，分别为嗜热脂肪地芽孢杆菌和萎缩芽孢杆菌，其培养时间通常为 7d。”本标准适用于环氧乙烷灭菌，萎缩芽孢杆菌是公认的适宜的生物指示物微生物，因此生物指示物培养时间为 7 d 是可行的。另外，考虑到在生物指示物培养过程中，培养液可能会因蒸发损失过多而不能完全浸没菌片，从而影响试验结果，在方法中给出了发生该情况后的建议措施。

生物指示物培养结束后，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，表明灭菌过程充分、有效。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。

本标准生物指示物测试方法已遵循 FDA 指南对生物指示物取样时限的要求（8 小时内接种），并参照 GB/T 18281.1-2024 规定的 7 天培养周期及目前行业常用的生物指示物，这些均基于权威标准和技术规范建立，其科学性与适用性已在相关标准和法规中经过验证。日常操作中只需确保各步骤符合既定规程，即可保证试验结果的有效性。因此，本次团体标准对生物指示物测试方法未再重复进行验证。

3.1.9 数据记录

本条款是对环氧乙烷灭菌过程参数记录的要求。环氧乙烷灭菌放行准则包括常规处理的过程记录数据符合灭菌过程规范要求，需要记录灭菌过程的数据。GB 18279-2023（ISO 11135:2014，MOD）的条款 10.2 中规定了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以下内容：

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的最低温度和/或使产品达到要求的所需条件；
- b) 在规定的位置监视和记录预处理区(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/或直接监视获得；
- 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) 运转正常的指示；
- h) 在整个灭菌周期，柜室内的温度和压力；
- 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，应采用下列至少

一个措施：

- 1) 所用环氧乙烷质量[见 D.10.2i)]，
- 2) 直接测定灭菌器内环氧乙烷浓度，
- 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) 柜室抽真空所需要的时间；
- 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(若有) 。

本标准中规定的参数记录引用了强制性标准 GB 18279-2023（ISO 11135:2014，MOD）条款 10.2 中的所有要求，并增加了其他必要的记录，包括“进入灭菌过程的产品的最小（若采用）和最大装载体积要求”、“气体循环系统（若采用）运转正常的指示，如换气次数等要求”和“灭菌日期、操作人员、设备信息”。增加的这些记录是实际可记录的信息。

综上所述，本次团体标准对数据记录的要求未再重复进行验证。

3.1.10 产品的灭菌放行

GB 18279-2023 (ISO 11135:2014, MOD) 的条款 11 给出产品环氧乙烷灭菌的放行的内容，该标准为强制性标准，因此本标准的产品灭菌放行需要符合该强制性标准的要求。本标准的该部分内容主要引用了 GB 18279-2023 的条款 11 的内容。因此，本次团体标准对灭菌放行的要求未再重复进行验证。

3.1.11 变更控制和再鉴定

变更控制和再鉴定内容主要依据 GB 18279-2023 (ISO 11135:2014, MOD) 中的相关要求起草，定义了对任何可能影响生物指示物放行质量的变更都需要进行全面的评估，以及必要时需要开展再鉴定的触发条件。

GB 18279-2023 (ISO 11135:2014, MOD) 标准的条款 12.4.1 中指出应评估生产作业、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，对应的附录 D (关于规范性要求的适用指南) 中的 D.12.4.1 中给出了一些可能需要进行环氧乙烷灭菌过程再鉴定的事件，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) 结构改变或位置变更；c) 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) 灭菌因子变更和/或呈现方式的变更；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。本标准的变更控制和再鉴定参考了 GB 18279-2023 中的部分要求。

另外，生物指示物相关的变化对其放行质量也会有影响，本标准中增加了生物指示物变化(包含供应商变化)和生物指示物检查方法变化的变更也需要进行全面的评估。

本标准中对以下几种情况定义为了触发再鉴定的条件：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，说明灭菌过程不稳定，需要查找根本原因，开展再鉴定工作。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。关键设备更新可能会影响灭菌效果及测试结果，生物指示物菌种的更换需要重新验证在新的生物指示物测试合格时是能表明灭菌过程依然有效；生物指示物的抗力特性变化超过预定的极限会影响灭菌效果评价的准确性；日常质量异常则提示了过程稳定性不足；定期回顾则需通过再鉴定验证潜在风险

控制有效性；因此，以上这些情况均需通过与原确认一致的参数验证灭菌过程持续符合无菌保证水平要求。

综上所述，本次团体标准对变更控制和再鉴定的要求未再重复进行验证。

3.2 技术经济论证和预期经济效果

《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》为医疗器械制造商和医疗器械包装制造商提供了环氧乙烷灭菌生物指示物放行的统一操作标准，能够满足行业发展所需，提升医疗器械的质量与安全性。

《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》标准能为企业提供清晰的产品环氧乙烷灭菌过程中生物指示物放行标准及操作流程，让企业能够依照统一标准开展生产和质量控制，防止因标准不明导致操作失误和质量问题。推动整个行业在灭菌过程中的规范化与标准化，提高行业的整体质量水平。环氧乙烷灭菌过程生物指示物放行可以缩短环氧乙烷灭菌后的产品放行时间，减少企业待放行产品的储存时间和储存空间，同时也能给急需使用器械进行治疗的患者提供更有保障。

3.3 国际或国外先进标准采用程度的考虑

经查，尚无对应的国际或国外先进标准，本标准参考及引用的部分国内标准是采用了国际标准。包括：

- a) GB/T 18281.1-2024 采用 ISO 11138-1:2017 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 1: General requirements

拟制定标准参考了该标准中的生物指示物培养箱的要求，生物指示物试验方法中的培养时间，参考的内容与 ISO 11138-1:2017 中的内容是协调一致的。

- b) GB/T 18281.2-2024 采用 ISO 11138-2:2017 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes

拟制定标准参考了该标准中的生物指示物的微生物标称总数和抗力 D 值的性能指标值，参考的内容与 ISO 11138-2:2017 中的内容是协调一致的。

- c) GB/T 18281.7-2024 采用 ISO 11138-7:2019 Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 7: Guidance for the selection, use and interpretation of results

拟制定标准参考了该标准中的生物指示物供应商审核管理，参考采用的部分与 ISO 11138-7:2019 标准中的方法是协调一致的。

d) GB 18279-2023 采用 ISO 11135:2014 Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

拟制定标准参考了该标准中的产品灭菌放行依据、过程确认和日常控制、数据记录、变更控制等内容，参考的部分内容与 ISO 11135:2014 的内容是协调一致的。

3.4 国际、国外同类标准水平的对比分析

本标准是国内首次起草的医疗器械环氧乙烷灭菌生物指示物放行操作指南的团体标准。本标准参考引用的国内标准都采用了最新的国际标准，因此本标准达到国际先进水平。

四、与有关的现行法律法规和强制性国家标准的关系，与现行推荐性标准的协调情况

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准具有一致性，无冲突之处。

本标准的制订与现行推荐性标准协调配套，无重复交叉现象。

五、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

六、涉及专利的相关情况（没有填“无”即可）

无。

七、贯彻团体标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

7.1 组织措施：搭建标准执行保障体系

（1）成立专项工作组

组成：由质量负责人牵头，联合生产部（灭菌环节）、质量部（检测与放行）、采购部（供应商管理）、技术部（SOP 制定）、人力资源部（培训）人员。

职责：制定实施计划、排查企业现有流程与标准的差距、监督措施落地、协调资源并解决执行中的问题。

例会：定期召开会议，跟踪标准执行进度。

（2）明确部门与岗位职责

质量部：负责生物指示物放行的最终审核，组织异常情况调查；

生产部：按要求完成灭菌过程，生物指示物的放置、灭菌后回收；

采购部：更新采购控制和供应商审核标准（如需要），核查供应商资质、确保原材料符合要求；

技术部：更新灭菌 SOP。

(3) 建立文档管理体系

修订《原材料检验指导书》、《生产工艺规程》、《采购控制程序》、《供应商管理程序》等文件。

7.2 技术措施：确保标准要求落地执行

- (1) 细化操作文件（SOP）与记录表单；
- (2) 生产过程适配改造；
- (3) 检测能力建设；
- (4) 建立异常情况处理与追溯流程。

7.3 过渡办法：分阶段实施过渡

- 第一阶段：差距排查与准备；
- 第二阶段：试点运行；
- 第三阶段：全面推行。

八、其他应予说明的事项

无。

九、预期效果

本标准实施后，我国医疗器械环氧乙烷灭菌生物指示物放行过程将会更加规范，有利于企业依据标准开展产品环氧乙烷灭菌生物指示物的放行活动。满足企业环氧乙烷灭菌后的无菌产品能够快速放行，对急需使用器械进行治疗的患者带来益处。可积极向满足本标准适用范围的生产企业推荐本标准。

标准修订工作组
2025年09月05日

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] YY/T 0567.1-2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求
- [6] YY 0033-2000 无菌医疗器具生产管理规范