



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1737—2020

医疗器械生物负载控制水平的分析方法

Analytical method for bioburden control level of medical device

2020-09-27 发布

2021-09-01 实施



国家药品监督管理局 发布

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	1
4 影响产品生物负载的因素	2
5 产品生物负载的风险	2
6 生物负载监控	2
7 纠偏处理	4
8 变更评估	4
9 定期评审	4
附录 A (资料性附录) 警戒限和纠偏限统计方法示例	5
附录 B (资料性附录) 无历史数据情况下建立警戒限和纠偏限示例	10
参考文献	11

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位：广东省医疗器械质量监督检验所、北京国医械华光认证有限公司苏州分公司、强生(苏州)医疗器材有限公司、杭州唯强医疗科技有限公司、苏州林华医疗器械股份有限公司、泰尔茂医疗产品(杭州)有限公司。

本标准主要起草人：梁泽鑫、郭新海、刘雪美、刘振建、周志龙、高瑛、林玉清、翁辉、林曼婷。

引 言

无菌医疗器械是一种无存活微生物的产品。标准规定了灭菌过程的确认和常规控制要求,当医疗器械必须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。这也正是各国医疗器械法规中对灭菌前产品生物负载均有控制要求的原因所在。

我国《医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械》和《医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械》均有规定“应当根据产品质量要求确定产品的初始污染菌和微粒污染的控制水平并形成文件,明确中间品的存储环境要求和存放时间,按文件要求定期检测并保持相关记录。应当定期对检测记录进行汇总和趋势分析”。因此,医疗器械生产企业急需相关标准,为生物负载质量管控提供分析方法。

医疗器械生产企业需制定生物负载监测计划并定期进行评估,以验证其生产流程能持续满足既定的控制要求,确保产品符合预期设计要求。通常,将设定的数据限值与产品生物负载测试值进行比较和评估,这类限值称为警戒限和纠偏限。警戒限和纠偏限反映了制造商生产过程的风险控制要求。限值是基于一生产过程中正常运行条件下收集到的数据建立的。警戒限和纠偏限有助于监控产品生产过程的连续性。一般来说,超过警戒限表明产品质量(微生物风险)可能已从基线发生漂移。超出纠偏限则意味着洁净生产条件已失去控制,产品受微生物污染风险较高。

国际上通常按照 ISO 11737-1 这一标准进行生物负载测试来反映产品的微生物污染水平,该标准考虑了目标产品上预期微生物种类,微生物培养所需的营养条件,通过考察产品上微生物的回收率来对采集方法进行确认,最后通过微生物计数适宜性(包括培养条件和微生物计数技术等)的评价来综合评估产品微生物污染水平。ISO 11737-1 已经等同转化为 GB/T 19973.1,通过该标准的应用,对医疗器械产品上的生物负载数据进行采集,同时运用统计学方法原理,制定相应的微生物污染控制水平,通过该方法的应用,将医疗器械生产过程中的微生物污染风险降到尽可能低的水平,指导生产实践。

医疗器械生物负载控制水平的分析方法

1 范围

本标准规定了医疗器械生物负载控制水平的分析方法。

本标准适用于无菌及植入性医疗器械产品生物负载控制水平的分析。

本标准不适用于验证开发阶段产品生物负载测试值的分析。

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/T 19971 医疗保健产品灭菌 术语

GB/T 19973.1 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测定

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

3 术语和定义

GB/T 19971中界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

菌落形成单位 colony forming unit, CFU

微生物培养后,由一个或几个微生物繁殖而形成的微生物集落,简称CFU,通常用个数表示。

3.2

修正系数 correction factor

用于补偿无法从产品和/或微生物培养中完全采集的数据。

3.3

警戒限 alert level

对于需微生物控制的产品,由使用者自行设定微生物含量等级。当检测结果超过该等级时,应启动监测程序对该产品的微生物污染情况进行跟踪。

3.4

纠偏限 acting level

对于需微生物控制的产品,由使用者自行设定微生物含量等级。当检测结果超过该等级时,应启动调查程序对该产品的微生物污染情况进行调查。

3.5

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。

3.6

产品 product

过程的结果。

注:产品是有形的并且可以是原材料、中间体、部件和医疗器械。

3.7

生物指示物 biological indicator; BI

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。

3.8

D值 D value

在规定的条件下,灭活试验微生物总数的90%所需的时间或剂量。

4 影响产品生物负载的因素

影响产品生物负载的因素较多,根据 YY/T 0316 识别影响生物负载风险源,包括但不限于如下的方面:

- 人员穿着、个人卫生、个人习惯;
- 设备和工作台面;
- 原材料、包装材料、部件;
- 清洗、组装、包装、搬运等作业方法;
- 环境条件、存贮条件、存贮时间;
- 工艺介质(工艺用气、工艺用水、清洁剂、消毒剂等);
- 监视和测量设备及方法等。

5 产品生物负载的风险

5.1 与产品的灭菌方式有关的风险

5.1.1 产品采用过度杀灭的灭菌方式,则从灭菌角度分析,产品的生物负载只要不超过灭菌使用生物指示物(BI)上的芽孢数,同时抗力不超过 BI 的 D 值,都可以有效杀灭。

5.1.2 采用生物负载\生物指示物结合的灭菌方式,则生物负载不应超过预定的限值,且抗力不超过 BI 的 D 值。

5.1.3 基于生物负载进行的灭菌方式,如采用辐射灭菌时,因灭菌剂量由生物负载数量和/或抗力等因素决定,建议生物负载的数量和/或抗力与初次灭菌确认时相当,否则存在剂量增加的可能。

5.2 与产品和人体的接触性质有关的风险

5.2.1 产品与人体接触主要分 3 个大类,分别是表面接触器械、外部接入器械和植入器械。其中表面接触器械分为:皮肤接触、黏膜接触和损伤表面接触;外部接入器械分为:血路间接接触、组织/骨/牙本质接触、循环血液接触;植入器械分为:组织/骨接触、血液接触。

5.2.2 不同接触类别的医疗器械,其生物负载的要求不同。低风险器械,如皮肤接触器械,其生物负载的要求相对较低。高风险器械,如血液接触的植入器械,其生物负载的要求相对较高,此外还应考虑内毒素的影响,应结合内毒素控制水平对产品生物负载控制水平进行调整和控制。

6 生物负载监控

6.1 文件

生产企业应建立产品生物负载监控文件。

6.2 监测频率

可以定期或者按生产频率进行取样和生物负载测试。生物负载监测频率的选择可考虑产品材料特性、生产工艺特点、生产频率、季节和环境变化、灭菌方式等因素。

6.3 取样

6.3.1 选择产品族中的代表性产品(或等同性产品)用于生物负载测试。如果无法获得该产品(例如:在特定测试期内没有生产该产品),则应在文件中定义该产品族可接受的替代产品(等同性产品)以代表常规生产过程,用于测试。

6.3.2 对生物负载水平的常规监测通常使用3个~10个样品量。样品的生产和处理应代表正常生产。

注:可以从因其他生产质量问题而被拒收的产品中选择样品,只要被拒收的样品可以代表常规产品并且对生物负载测试结果没有影响,按照常规生产工艺对样品进行初包装,用于生物负载测试。

6.3.3 在可能的情况下,对于无菌医疗器械产品,样品取样到生物负载测定之间经过的时间宜能反映出产品最后一个步骤的完成与产品灭菌之间的时间段,特别是对于可支持微生物生长的医疗器械产品,其灭菌前的存储时间可能对产品的生物负载有较大影响。若无法满足这个时间间隔,应记录其合理性,如包括生物负载微生物群落、产品材料和水活度的信息等。

6.4 测试

按 GB/T 19973.1 相关规定进行。

6.5 微生物培养(培养基选择和培养条件)

按 GB/T 19973.1 相关规定进行。

6.6 微生物鉴定

初始验证期间以及生物负载超过纠偏限和/或警戒限时,应考虑微生物鉴定。生物负载的微生物鉴定应首先考虑属和种的鉴定,按 GB/T 19973.1 相关规定进行。

6.7 测试报告

6.7.1 生物负载测试报告宜包含以下内容:

- a) 测试日期;
- b) 产品描述;
- c) 修正系数;
- d) 生物负载测试结果;
- e) 引入修正系数后的生物负载测试结果;
- f) 菌种鉴定(若适用)。

6.7.2 生物负载测试的最终结果是所有同批次测试产品(引入修正系数后的生物负载)的平均值。

6.8 分析

6.8.1 宜针对每种产品或产品族规定警戒限和纠偏限,常用的统计方法有标准差法、百分位数法、概率图法和控制图(极差)法等,附录 A 给出了警戒限和纠偏限统计方法示例。

6.8.2 警戒限和纠偏限宜基于历史数据。

6.8.3 在没有历史数据的情况下,附录 B 给出了无历史数据情况下建立警戒限和纠偏限示例。

7 纠偏处理

7.1 当监测结果超过纠偏限时,需要调查原因,包括实验室调查。若证明实验室操作无异常,则需进一步对包括生产环节进行调查。适用时,调查可包括但不限于如下方面:

- a) 产品取样和转移/运输至实验室的过程控制;
- b) 任何异常数据;
- c) 生产工艺的变更;
- d) 关键工序和生产记录等。

7.2 超出纠偏限的情形宜按照 YY/T 0287 纠正、预防措施和/或不合格品控制进行处置。

8 变更评估

产品发生变更时应评估变更对产品生物负载的影响,并形成记录。

9 定期评审

应定期对产品族、验证方法以及相关警戒限和纠偏限进行评审并形成记录,以确保其持续适用性。

评审可包括:

- a) 产品族和代表性产品(或等同性产品)评估;
- b) 监测频率;
- c) 测试方法确认/验证;
- d) 偏离事件;
- e) 不符合项;
- f) 警戒限和/或纠偏限(若适用)。

附 录 A
(资料性附录)
警戒限和纠偏限统计方法示例

A.1 标准差法

标准差法一直是数据分析的传统方法。表 A.1 给出了采用该方法的示例。

表 A.1 直线型切割吻合器生物负载

样品编号及统计量	6 批生物负载数据/(CFU/器械)					
	批次 1	批次 2	批次 3	批次 4	批次 5	批次 6
1	30	5	9	18	38	5
2	15	35	45	37	69	41
3	18	40	88	65	76	62
4	72	75	92	49	17	81
5	5	28	18	63	32	53
6	50	33	55	5	58	47
7	5	5	32	28	61	32
8	49	70	5	19	26	18
9	61	44	80	74	42	26
10	77	81	7	33	19	43
每批平均值	38.2	41.6	43.1	39.1	43.8	40.8
平均值	41.1					
标准偏差	25.0					
最小值	5	5	5	5	17	5
极差	72	76	87	69	59	76
平均极差	73.17					
6 批平均值	41.1					

计算:使用表 A.1 中直线型切割吻合器的生物负载数据为例进行计算。平均值和标准偏差按照标准方法计算,警戒限和纠偏限通常计算为平均值加上标准偏差的倍数,通常为 2 或 3,计算示例如下:

$$\text{警戒限} = \text{平均值} + 2 \times \text{标准偏差} = 41.1 + 2 \times 25.0 = 91.1$$

$$\text{纠偏限} = \text{平均值} + 3 \times \text{标准偏差} = 41.1 + 3 \times 25.0 = 116.1$$

在本例中,警戒限为 91.1 CFU/器械,纠偏限为 116.1 CFU/器械。如果只对超出纠偏限的偏移作出响应,那么很少有观察结果需要响应,尽管有个别数据存在偏离正常水平的情况。

问题在于,虽然平均值在警戒限和/或纠偏限以内,但是数据中的极值可能未被注意到。因此生产过程中可能存在的微生物污染未得到控制,这可能会导致过程控制的不充分。

优缺点:标准差法是一个简单的概念,历史上一一直用于从监测数据中得出警戒限和纠偏限。该方法易于理解,易于接受并基于历史数据。该方法假设一个正态分布的数据集,其结果是该过程没有得到充分的建模,因此警戒限和纠偏限被高估,这可能导致生物负载控制趋势偏离的延迟响应。

A.2 百分位数方法

百分位数计算是建立警戒限和纠偏限的替代方法。百分位数计算不对基础数据集进行分布假设,可用于正态和非正态分布数据。在大多数电子表格软件程序中可直接使用(例如:EXCEL 中的函数“Percentile.EXC”),以下为手动计算程序的说明。

表 A.2 直线型切割吻合器生物负载

样品编号	10 批生物负载数据/(CFU/器械)									
	批次 1	批次 2	批次 3	批次 4	批次 5	批次 6	批次 7	批次 8	批次 9	批次 10
1	30	5	9	18	38	5	100	21	67	78
2	15	35	45	37	69	41	76	45	20	49
3	18	40	38	65	76	62	90	65	33	99
4	72	75	92	49	17	81	88	88	55	16
5	5	28	18	63	32	53	69	23	79	20
6	50	33	55	5	58	47	54	81	87	82
7	5	5	32	28	61	32	21	52	65	83
8	49	70	5	19	26	18	95	89	48	21
9	61	44	80	74	42	26	78	99	39	66
10	77	81	7	33	19	43	60	28	77	31

计算:使用表 A.2 中直线型切割吻合器的生物负载数据为例进行计算。为了计算百分位数,数据首先按降序排列。然后如下所示计算索引指数 k ,其中 p =百分位数; n =观察值。通常 95 百分位数和 99 百分位数分别用于警戒限和纠偏限。

$$k = n - (p \times n)$$

$$\text{警戒限} = 100 - (0.95 \times 100) = 5$$

$$\text{纠偏限} = 100 - (0.99 \times 100) = 1$$

然后使用索引编号从最大的观察值中计数以识别警戒限和纠偏限。因此,对于表 A.2 中直线型切割吻合器的生物负载数据进行排序,警戒限和纠偏限分别约为 92 和 100,参见表 A.3,为简化,该表列出排序中的一部分。

表 A.3 百分位数索引

索引指数	观察值
1	100
2	99
2	99
4	95
5	92
6	90
7	89
8	88
8	88
8	88
11	87
12	83
13	82
14	81
14	81
14	81
17	80

优缺点：百分位数计算代表了对使用标准差法的改进，因为该方法不要求全部数据集的正态性。该方法代表了一个容易接受的概念，百分位数计算是基于工艺数据，因此反映了实际的工艺条件。该方法可能高估了实际的工艺值。

A.3 概率图方法

概率图可以看作是百分位数计算的图形描述。概率图中的 X 轴表示原始观测值，在 Y 轴上为其对应的百分数。传统上，概率图用于检查数据的正态性，但它们也可用于使用 95 百分位数和 99 百分位数建立警戒限和纠偏限。

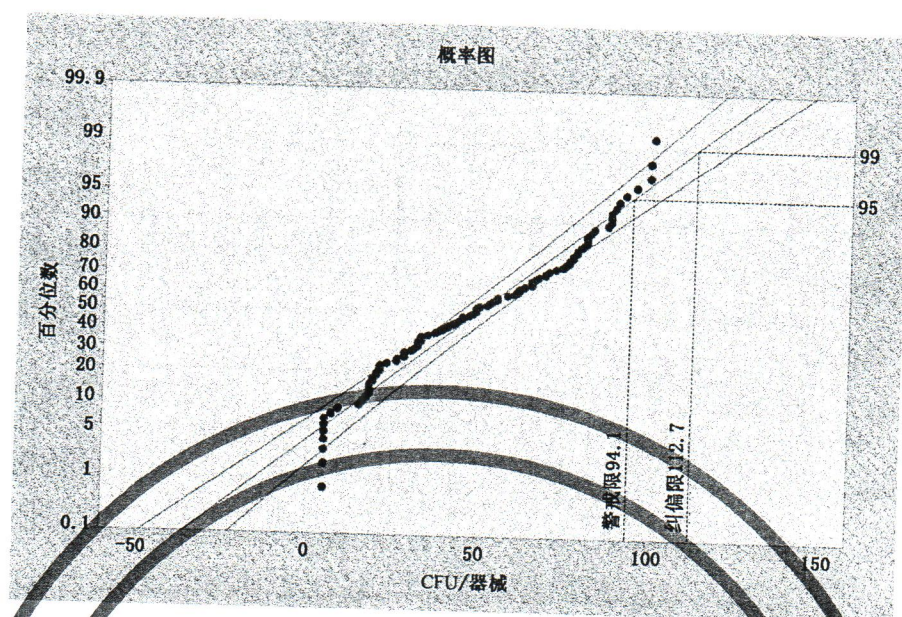


图 A.1 由表 A.2 数据得到的概率图

计算: 概率图可以用概率图纸进行手动制备或通过计算机使用统计软件程序得到。图 A.1 显示了一个概率图的例子。该图是使用表 A.2 数据集创建的。在图中 95% 和 99% 的点建立了警戒限和纠偏限。在这个示例中, 警戒限约为 94.1 CFU/器械, 纠偏限约为 112.7 CFU/器械。

优缺点: 除了基于工艺数据之外, 概率图还提供了数据的图形可视化, 从而允许分析人员确定数据的分布。概率图可以在大多数统计软件程序中找到, 概率图对数据的分析有局限性, 当数据聚集在几个点上, 不宜采用概率图法。

A.4 控制图(极差)法

制图技术的使用在监测数据的分析中提供了几个优点。它们通过手动或使用统计软件进行制备。大多数图表是以时间与每个测试值呈现的单值控制图。测试值可用 CFU/器械进行表示。控制图法包括单个值、平均值、警戒限和纠偏限。用于生物负载监测数据的图表不同于传统控制图表, 因为测试值的下限固定为零, 用于生物负载监控数据的图表无需特意显示。

控制图法使用工艺数据来计算过程的平均值和控制限值。因此, 控制图上显示的值反映了实际的工艺性能, 并根据这些值查看数据, 分析人员可以轻松识别可能需要进一步调查的工艺变化。制图技术也具有优势, 方便分析人员直观检查数据, 从而便于数据审查和趋势分析。这里以单值图表为例进行分析。

控制图表: 单值图表。

通过以 Y 轴来表示单个观测值, 以 X 轴表示相应的参数, 如时间、批号等作图以得到单值图表。当每个观测值仅有一个值时使用这些图表, 故适合生物负载监测数据分析, 可以使用如下公式通过手动或者使用统计软件进行制备。

单值图表计算: 使用表 A.1 中直线型切割吻合器的生物负载数据为例进行计算。为了制备图表, 首先计算原始数据的平均值和平均极差。平均极差是通过各组极差的平均值计算所得。然后使用以下公式计算警戒限和纠偏限。

$$\text{警戒限} = \bar{X} + 2 (\bar{R}/d_2)$$

$$\text{纠偏限} = \bar{X} + 3 (\bar{R}/d_2)$$

其中, \bar{X} 是平均值; \bar{R} 是平均极差; d_2 是转换因子用于估计标准偏差(d_2 可通过查阅朱兰质量手册《朱兰质量手册(第六版)》(Juran's Quality Handbook)附录 II 表与图表 A 计算控制图中各条线的因子获得)。对于 10 的子组, 该值等于 3.078。对于表 A.1 中直线型切割吻合器的生物负载数据, 平均值为 41.1, 平均极差为 73.17。因此, 警戒限和纠偏限计算如下:

$$\text{警戒限} = 41.1 + 2 \times (73.17 / 3.078) = 88.6$$

$$\text{纠偏限} = 41.1 + 3 \times (73.17 / 3.078) = 112.4$$

然后制备图表, 如图 A.2 所示。查看图表, 分析人员可能会观察到几个超出警戒限和纠偏限的实例。这些观察结果可提醒分析人员, 在偏离纠偏限的情况下, 需要进一步调查和/或纠正。

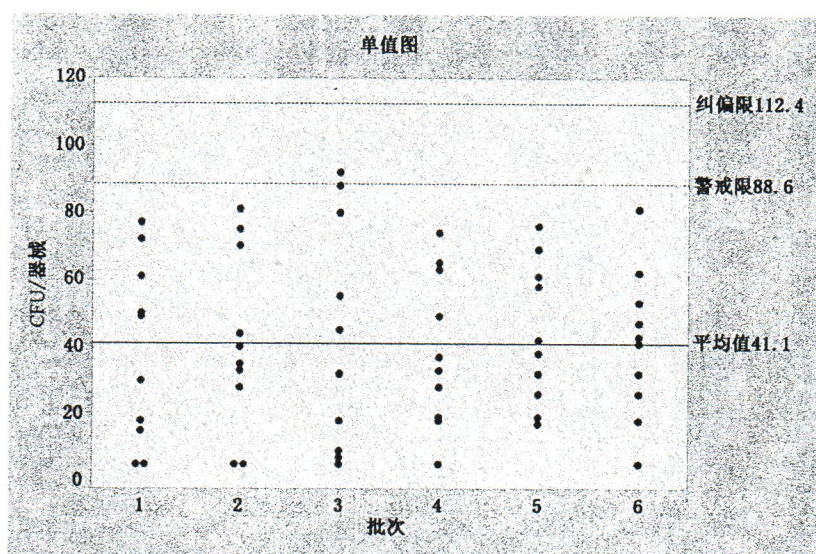


图 A.2 由表 A.1 数据得到的单值图表

优缺点: 单值图表有前面讨论过的制图技术的优点。图表容易理解并易于接受。它们基于工艺数据并提供监测的时间顺序视图, 从而有助于及时对潜在的异常趋势进行响应。

附录 B
(资料性附录)

无历史数据情况下建立警戒限和纠偏限示例

对于植入性医疗器械,可参考表 B.1 建立警戒限和纠偏限。

表 B.1 植入性医疗器械警戒限和纠偏限推荐限度

灭菌方式	警戒限	纠偏限	补充说明
辐射(电子束、伽马、X 射线)	60%的纠偏限	参见相关的标准规范(GB 18280.1 等)的最大限度	如将纠偏限设定为 VD_{maxSD} 的最大值,收集至少 12 个数据点之后建立警戒限
过度杀灭方法	60%的纠偏限	1 000 CFU/器械	如过度杀灭方法是利用已知对灭菌过程具有高抗性的微生物进行灭菌的方法。当这个纠偏限对过程控制存在风险时,植入性医疗器械负载微生物的 D 值大于过程挑战装置(PCD)的 D 值才会构成风险。基于环氧乙烷、蒸汽和其他灭菌工艺所用 PCD 的经验,植入性医疗器械负载微生物的 D 值不太可能比灭菌过程所用 PCD 的 D 值更大

对于非植入性医疗器械,可参考植入性医疗器械的规定进行生物负载控制水平的设定;也可以根据非植入性医疗器械的类型,设定较宽的生物负载控制水平,若该设定能满足非植入性医疗器械生产的过程控制及质量要求,则认为该设定是合理的。

参 考 文 献

- [1] 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
-

中华人民共和国医药
行业标准
医疗器械生物负载控制水平的分析方法
YY/T 1737—2020

*

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

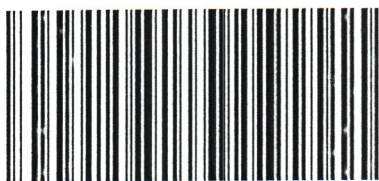
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 26 千字
2020年11月第一版 2020年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-35313 定价 24.00 元

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



YY/T 1737-2020