北京市医疗器械产品委托灭菌方式

检查要点指南（2023版）

本指南旨在帮助北京市医疗器械生产监管人员增强对医疗器械产品委托灭菌方式的认识，明确在对委托灭菌方式审查时应把握的基本要点。同时，为采用委托灭菌方式的医疗器械注册人、备案人、受托生产企业（以下简称“生产企业”）履行法律义务，保障产品安全提供参考和依据。

本指南中涉及和引用的国家相关法律、法规、规章、标准、检查指南等发生内容或效力变化时，要以当时执行的最新版为准。必要时，北京市药品监督管理局应重新研究修订，以确保本指南持续符合要求。

一、适用范围

本检查指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施医疗器械注册质量管理体系现场核查、医疗器械生产许可现场核查、医疗器械生产监督检查等涉及医疗器械产品委托灭菌方式检查的参考资料。

二、医疗器械常见的委托灭菌方式

目前，医疗器械采用的委托灭菌方式主要有环氧乙烷（EO）灭菌、钴-60（60Co）辐射灭菌等。

委托方式灭菌的医疗器械常见于采用环氧乙烷（EO）灭菌或钴-60（60Co）辐射灭菌的产品。

对于采用EO灭菌的，与灭菌有关的过程/活动主要有：1．灭菌确认；2．灭菌；3．无菌检测；4．产品解析；5．EO残留量检测；6．热原检测（如有）；7．产品的交付与接收。

对于采用60Co辐射灭菌的，与灭菌有关的过程/活动主要有：1．灭菌确认；2．灭菌；3．无菌检测；4．热原检测（如有）；5．产品的交付与接收。

如生产企业在经注册或备案的产品技术要求允许的范围内，将同一个注册产品分别委托给两家各自具备EO灭菌和60Co辐射灭菌条件的企业，生产企业应针对具体的委托情况，按实际的委托内容与不同的受托灭菌企业分别签订委托协议。

三、对灭菌委托、受托企业双方的基本要求

（一）委托双方均应是能够承担独立法律责任的法人主体。

（二）生产企业作为医疗器械产品上市的法律责任主体，应充分了解产品灭菌所带来的风险；应识别并确定适宜的灭菌方法，开展初始污染菌的监测，明确灭菌过程的控制要求；应熟悉相关检测项目（产品吸收剂量检测除外）的检测方法和技术要求。

（三）委托、受托双方应签订具有法律效力的委托灭菌协议。

（四）生产企业应在充分考虑产品本身、产品包装物等因素的情况下，选择适宜的灭菌方法；应制订对受托灭菌企业资质和能力进行评审的文件，并保有相关记录。

（五）生产企业应与受托灭菌企业共同对委托灭菌产品的产品本身、产品包装、灭菌装载等因素充分评价，并对灭菌过程进行确认，保有相关记录；应适时对灭菌过程进行再确认，并保有相关记录。

（六）受托灭菌企业应具备所承担的灭菌能力，并能够对灭菌过程进行记录；委托灭菌的生产企业还应与受托灭菌企业确定适宜的方法，保存每一灭菌批的灭菌过程记录，灭菌过程记录应可追溯到产品的每一生产批。委托灭菌的生产企业应明确产品灭菌批与生产批之间的关系。

（七）委托灭菌的生产企业应根据供应商管理相关规定对受托灭菌企业进行管理。

四、对委托协议的审查

本指南中提到的“委托协议”是指委托灭菌的生产企业和受托灭菌企业签订的为了实现委托灭菌活动的文件，其名称并不仅限于“委托协议”。

（一）委托协议至少应包括的主要内容

1.双方的基本信息：双方的单位名称均应是全称，且与营业执照保持一致。一般还应在协议显著位置明示双方的统一社会信用代码、具体地址及联络方式等信息。

2.应包含委托灭菌技术服务的相关内容，包括技术服务项目名称、目标、技术服务方式、质量要求及其它具体内容（如协议覆盖的产品名称及其包装形式、装载方式等；灭菌参数；灭菌各阶段双方的权责分配，如产品运输、无菌检测、解析、EO残留检测等）。

3.应包含双方有关权利和义务的内容，如双方在委托活动中各自承担的责任、在履行合同过程中双方发生争议时如何处理以及违约责任等；应明确当协议内容发生变化时，双方如何协调处理和产生的文件；以及发生可能影响灭菌质量的变动时，双方如何沟通及采取的措施等。

4.应明确协议的生效日期和截止日期；明确灭菌技术服务进度，即受托灭菌企业在需灭菌产品接收之日起开展灭菌技术服务的期限。

5.应明确协议（含附件）的签订数量、保存方式等相关要求，并应加盖有效印章。

（二）委托协议中对产品的交付与接收要求

1.应明确产品交付与接收的形式、时间要求及交接记录的留存。同时，应说明产品交付时双方如何验收，明示接收标准及出现不符合接收标准时如何处理等。

2.应明确双方交接时形成的交接记录，交接记录中应确保能追溯到委托灭菌产品名称、生产批号（或序列号）、数量、灭菌过程参数、交接验收的结果、交接时间和双方人员的签字等基础信息。

（三）委托协议中对灭菌确认、再确认，以及重新灭菌的要求

除应明确灭菌依据的标准外，还应明确灭菌确认及再确认，以及常规灭菌中偶尔失败，需要对产品进行重新灭菌的可能性。对于EO灭菌，重复灭菌可能导致高的残留物水平、对产品性能和包装影响较大。对于辐照灭菌，应根据剂量分布测量的结果，确定医疗器械的辐射灭菌停顿时间等参数。当发生灭菌中断并超过规定的时间延误灭菌完成时，应对产品中微生物的影响进行评价并采取适当的措施。辐照剂量对微生物的效应是累积的，对于支持微生物生长的医疗器械产品，灭菌技术参数应包括制造完成和灭菌完成之间的最大时间间隔，含辐照期间内所用的贮存和运输条件。

（四）委托协议中其他有关要求

应明确委托灭菌产品的包装规格、重量、初始污染菌，灭菌过程按照经双方确认的灭菌参数实施，产品的储存及运输的相关要求，以及委托活动中形成何种记录，并确定各项记录由哪方留存及留存的形式、期限等方面内容。对于采取EO灭菌的，应明确产品解析工作由哪方承担（包含解析要求）。

五、对实际委托灭菌活动的检查

无菌医疗器械生产企业需要委托灭菌的，需要通过质量管理体系对委托灭菌过程进行严格管理。对实际委托灭菌活动的检查范围应涵盖产品灭菌过程、采购过程和记录控制等相关活动，如委托灭菌协议中规定的记录由灭菌服务供应商保存，或认为企业提供的材料需要进一步进行核实时，可对灭菌服务供应商的灭菌现场实施延伸检查。

检查内容主要包括：

1．对产品灭菌方法适宜性的评价。

2．供方评价准则和相关评价记录。

3．灭菌确认报告及原始记录（包括再确认形成的文件）。

4．灭菌过程记录是否与灭菌确认的内容一致，发生变更后是否经过了再确认。

5．当采用EO灭菌时，应查看产品解析的场所和条件。

6．产品的交付与接收是否与协议中规定的内容一致，是否满足产品可追溯性的要求。

7．协议中涉及的与产品质量相关的其它文件和记录。