


| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 1 页 共 23 页 |



医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 认证实施规则

受控状态: 受 控

文件编号: QP-Q-81B


版 次: B/0

发布日期: 2026 年 04 月 22 日

实施日期: 2026 年 04 月 22 日

编 制: 邹恒

批 准: 蔡梅红

| | | |
|---|--|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 3 页 共 23 页 |

1. 适用范围

1.1 本认证规则适用于上海爱尚恩典认证有限公司（以下简称：ASED）开展医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证实施规则，本认证规则在认证双方签订合同时予以确认和采用。本规则用于规范依据 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1:2006《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》在中国境内开展医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证活动。

1.2 本规则依据认证认可相关法律法规，结合相关技术标准，对管理体系认证实施过程作出具体规定，明确认证机构对认证过程的管理责任，保证管理体系认证活动的规范有效。

1.3 本规则是认证机构在管理体系认证活动中的基本要求，在该项认证活动中应当遵守本规则。

2. 对认证机构的基本要求

2.1 本机构获得国家认监委批准、取得从事质量体系认证的资质，本规则在认监委备案后，方可开展医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证。

2.2 建立可满足 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 对医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系审核认证机构的要求》的内部管理体系，以使从事的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证活动符合法律法规及技术标准的规定。

2.3 在开展管理体系认证活动的专业范围，应具备 2 名（含）以上专业领域审核员，专业领域审核员具体到大类。


2.4 建立内部制约、监督和责任机制，实现受理、培训（包括相关增值服务）、审核和作出认证决定等环节的相互分开。

3. 对认证人员的要求

3.1 认证管理人员包括机构主要业务主管负责人、合同评审员、审核方案策划人员、审核人员、人员能力评价人员等：

1) 应通过 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《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》标准知识及相关法律法规的培训，并经考试合格。

2) 掌握相应管理岗位所涉及的知识和技能。

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 4 页 共 23 页 |

3.2 审核员: 取得中国认证认可协会 (CCAA) 质量管理体系正式审核员资格。

3.3 专业审核员即承担医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系专业支持的审核员:

经过确认的审核员, 按照附录 A 评定专业能力, 应具有相关领域与医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证有关的管理工作经历 (包括但不限于医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系的策划、实施、运作、咨询、审核、教学经历) 或医疗保健产品辐射灭菌管理技术工作经历 (包括但不限于科研教学、工程设计与实施、产品研发与测试、战略管理、技术质量管理、环保管理、安全管理、财务管理、绩效管理等与医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理相关的技术工作); 专业领域审核员专业能力评定, 应满足相应领域管理体系认证规则 3.6 及其释义的要求, 获认可的业务范围, 审核员专业领域可依据认可的相关要求进行评定, 经过评价具备该领域能力。

3.4 审核组长

3.4.1 审核员至少经过 2 个项目的现场审核, 经过机构评价为组长资格。

3.4.2 具备其他领域管理体系审核组长能力的审核员, 经过机构对医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理相关知识评价合格后可评价具备组长能力。审核员应具备至少 5 年风险分析和管理相关工作经验或者 2 年最佳实践及标准审核经历,

3.5 技术专家

大专或以上学历, 至少两年以上附录 A 专业涉及的医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理或技术工作经历, 经考评合格。

3.6 认证决定人员


为经本机构授权、对认证结果作出决定的人员, 其中负责专业支持的专业人员具备与专业审核员或技术专家相同的专业教育与工作经历条件, 经考评合格。

4. 初次认证程序

4.1 受理认证申请

4.1.1 本机构向申请认证的组织 (以下简称申请组织) 至少公开以下信息:

- (1) 可开展认证业务的范围, 以及获得认可的情况。
- (2) 本机构的授予、保持、扩大、更新、缩小、暂停或撤销认证及其证书等环节的制度规定。
- (3) 认证证书样式。

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 5 页 共 23 页 |

(4) 对认证决定的申诉程序。

(5) 分支机构和办事机构的名称、业务范围、地址等。

4.1.2 申请管理体系认证, 认证委托人应满足相应管理体系认证规则 5.1.2 的要求, 应提供以下资料:

(1) 法律地位的证明文件(包括: 企业营业执照、事业单位法人证书、社会团体登记证书、非企业法人登记证书、党政机关设立文件等)的复印件。认证委托人应取得合法主体资质, 认证申请时管理体系运行应满 3 个月, 并处于有效期; 若管理体系覆盖多场所活动, 应附每个场所的法律地位证明文件的复印件(适用时);

(2) 组织机构代码证书的复印件(如果已经换发了三证合一营业执照, 则不用提供此材料)。

(3) 管理体系覆盖的活动所涉及法律法规要求的行政许可证明、资质证书、强制性认证证书等的复印件。认证委托人获得全部相关行政许可(开工所需要具备的全套前置资质文件, 例如, 工业产品生产许可证、特种设备、危化品运输、排污备案等)且已满三个月, 并处于有效期; 拟认证范围与营业执照、生产许可等行政许可文件的范围应一致, 不得超范围认证。

(4) 从事建筑工程、安装、勘察、监理及装饰装修、房地产开发、物业管理、特许经营、销售及有固定分支机构等组织需填写:《多现场清单》并加盖组织公章。有效的管理体系文件(手册、程序文件等, 证明体系运行超过三个月);

(5) 组织管理手册、程序文件等;

(6) 无手册、程序的, 提供以下管理文件:

1) 组织简介、确定质量管理体系的范围、标准条款不适用说明;

2) 方针、目标、管理体系组织结构图、主要过程、职责与过程/要素分配表;

3) 组织过程策划、运作和控制、检验、监视和改进所需的管理文件(如工艺流程图、管理制度文件、操作规程等);


(7) 组织管理体系运行满三个月以上的证明。

(8) 其他与认证审核有关的必要文件。

4.1.3 认证申请的审查确认 本机构对申请组织提交的申请资料进行审查, 并确认:

(1) 申请资料齐全。

(2) 申请组织从事的活动符合相关法律法规的规定。

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 6 页 共 23 页 |

(3) 申请组织为达到医疗保健产品辐射灭菌质量管理目标而建立了文件化的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系。

4.1.4 根据申请组织申请的认证范围、生产经营场所、员工人数、完成审核所需时间和其他影响认证活动的因素，综合确定是否有能力受理认证申请。

4.1.5 对符合 4.1.3、4.1.4 要求的，本机构可决定受理认证申请；对不符合上述要求的，应通知申请组织补充和完善，或者不受理认证申请。

4.1.6 本机构应完整保存认证申请的审查确认工作记录，归入申请组织认证档案。

4.1.7 签订认证合同 在实施认证审核前，认证机构应与申请组织订立具有法律效力的书面认证合同，合同应至少包含以下内容：

(1) 申请组织获得认证后持续有效运行医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系的承诺。

(2) 申请组织对遵守认证认可相关法律法规，协助认证监管部门的监督检查，对有关事项的询问和调查如实提供相关材料和信息的承诺。

(3) 申请组织承诺获得认证后发生以下情况时，应及时向认证机构通报：

①客户及相关方有重大投诉。

②生产的产品或服务被执法监管部门认定不符合法定要求。

③发生重大产品或服务的质量环境安全安全事故。

④相关情况发生变更，包括：法律地位、生产经营状况、组织状态或所有权变更；取得的行政许可资格、强制性认证或其他资质证书变更；法定代表人、最高管理者变更；生产经营或服务的工作场所变更；医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的活动范围变更；医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系和重要过程的重大变更等。


⑤出现影响医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系运行的其他重要情况。

(4) 申请组织承诺获得认证后正确使用认证证书、认证标志和有关信息；不得擅自利用医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证证书和相关文字、符号误导公众认为其产品或服务通过认证。

(5) 拟认证的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的生产或服务的活动范围。

(6) 在认证审核及认证证书有效期内各次监督审核中，认证机构和申请组织各自应当承担的责任、权利和义务。

(7) 认证服务的费用、付费方式及违约条款。

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 7 页 共 23 页 |

(8) 认证费用应由认证委托人向认证机构直接支付。

4.2 制定审核方案额审核策划

4.2.1 审核方案

4.2.1.1 认证机构应针对每一认证委托人建立认证周期内的审核方案，以清晰地识别所需的审核活动。

4.2.1.2 初次认证的审核方案应包括两阶段初次认证审核、获证后的监督审核和认证到期前的再认证审核。再认证的审核方案应包括再认证审核、获证后的监督审核和认证到期前的再认证审核。

4.2.1.3 初次认证审核和再认证审核是对认证委托人完整体系的审核，应覆盖 ISO28000 所有要求，以及认证范围内的典型产品和服务。认证证书有效期内的监督审核累计应覆盖 ISO28000 所有要求。

4.2.1.4 初次认证及再认证后的第一次监督审核应在认证证书签发之日起 12 个月内进行。此后，监督审核间隔不应超过 12 个月。

4.2.1.5 认证机构应考虑认证委托人不同班次完成的过程，以及其所证实的对每个班次的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系控制水平来策划对不同班次实施的审核程度，以确保审核的有效性：


- (1) 每次审核应至少对其中的一个班次的生产或服务的活动现场进行审核；
- (2) 未审核其他班次生产或服务活动现场的，应记录未审核的理由。

4.3.1 审核时间

4.3.1.1 为确保认证审核的完整有效，本机构以附录 B 所规定的审核时间为基础，根据申请组织医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的活动范围、特性、技术复杂程度、医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理安全风险程度、认证要求和员工人数等情况，核算并拟定完成审核工作需要的时间。

审核时间包括在认证委托人现场的审核时间以及在现场审核以外实施策划、文件审核和编写审核报告等活动的时间。审核时间以人日计，1 人日为 8 小时，不应通过增加工作日的工作小时数以减少审核人日数。如果认证委托人工作日的实际工作时间不足 8 小时，则应延长现场审核天数以满足审核时间要求。

4.3.1.2 认证机构应以附录 B 所规定的审核时间为基础，考虑认证委托人有效人数、医

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 8 页 共 23 页 |

疗保健产品辐射灭菌质量管理体系风险类型等因素,建立文件化的不同审核类型审核时间(包括现场审核时间)的确定方法。不同业务范围参照 QMS 风险类型示例见质量管理体系风险专业小类风险分级。

4.3.1.3 每次审核的审核时间确定过程应形成记录,尤其是减少审核时间的理由,减少的审核时间不得超过附录 B 所规定的审核时间的 30%,现场审核时间不得少于所确定的审核时间的 80%。如果审核人日计算后结果包括小数,宜将其调整为最接近的半人日数。

4.3.1.4 结合审核:医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系不予 A99 管理体系结合审核。

4.3.1.5 审核计划中审核范围应覆盖关键场所、过程及分场所,不超出合法主体经营范围,与申请评审的认证范围保持一致;

4.3.1.6 审核计划应经认证委托人确认,并至少在现场审核实施前 3 日上传国家认监委;

4.3.1.7 审核场所应与认证委托人注册地址、实际运营地址保持一致;注册地址与实际运营地址不一致的,应符合所在地管理要求;

4.3.2 审核组

4.3.2.1 审核组由医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系审核员组成。当无专业审核员参与时,应选择具备专业能力技术专家参加审核组,QMS 实习审核员,不得接受独自开展 QMS 审核活动的审核任务,审核员应取得国家认监委确定的认证人员注册机构批准的 QMS 审核员注册资格,审核组中的审核员应承担审核责任。


4.3.2.2 技术专家主要负责提供认证审核的技术支持,不作为审核员实施审核,不计入审核时间,其在审核过程中的活动由审核组中的审核员承担责任。

4.4.3 审核计划

4.4.3.1 审核组根据本机构委派,制定书面审核计划并组织实施。审核计划至少包括以下内容:审核目的、审核范围、审核过程、审核涉及的部门和场所、审核时间、审核组成员。

4.4.3.2 初次认证审核、监督、再认证审核应在申请组织申请认证的范围涉及到的各个场所现场进行。

如果医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系包含在多个场所进行相同或相近的活动,且这些场所都处于该申请组织授权和控制下,认证机构可以在审核中对这些场所进行抽样,但应制定合理的抽样方案以确保对各场所医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系的正确审核。如果不同场所的活动存在根本不同、或不同场所存在可能对医医疗保健产品辐射灭菌质量管理体

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 9 页 共 23 页 |

系产生显著影响的区域性因素，则不能采用抽样审核的方法，应当逐一到各现场进行审核，抽样计算方法：

(1) 初次认证审核： $Y = \sqrt{X}$

(2) 监督审核： $Y = 0.6 \sqrt{X}$ ；

(3) 再认证审核： $Y = 0.8 \sqrt{X}$ 。

注：其中 Y 为抽样的数量，结果向上取整；X 为相似场所的总体数量。

4.2.3.3 如果不同场所的活动存在根本不同、或不同场所存在可能对医疗保健产品辐射灭菌质量管理产生显著影响的区域性因素，则不能采用抽样审核的方法，应当逐一到各现场进行审核。监督审核应抽取不少于 30%的场所进行审核，且每次审核均应包括中心职能部门。第二次监督审核选取的场所通常不同于第一次监督审核所选取的场所。

4.2.3.4 分场所审核人日的计算方法参见 4.2，且现场审核时间不得少于依据附录 B 所确定的现场审核时间的 50%。

4.2.3.5 为使现场审核活动能够观察到产品生产或服务活动情况，应在认证委托人现场且认证委托人的生产或服务处于正常运行时进行。

4.2.3.6 在审核活动开始前，审核组应将书面审核计划交申请组织确认。遇特殊情况临时变更计划时，应及时将变更情况书面通知受审核的申请组织，并协商一致。


4.3 实施审核

4.3.1 审核组应当完成审核计划的全部工作。除不可预见的特殊情况外，审核过程中不得更换审核计划确定的审核员（技术专家除外）。审核组应具备 1 名专职审核员全程参与审核过程（包括现场审核及非现场审核），颁发子证书的分场所审核员中应具备至少 1 名专职审核员；应具备至少 1 名认证业务范围内专业领域审核员或技术专家；专业领域审核员应覆盖审核项目的全部业务范围；实习审核员数量不应超过正式审核员数量，实习审核员不能独立组成审核组；审核组成员与认证委托人应无利益关系，审核组任一成员 2 年内不得为认证委托人提供过技术服务（包括咨询、培训等）；

4.3.2 审核组应当会同申请组织按照程序顺序召开首、末次会议。审核组应当提供首、末次会议签到表，参会人员应签到。

4.3.3 审核过程及环节

4.3.3.1 初次认证审核，分为第一、二阶段实施审核。

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 10 页 共 23 页 |

4.3.3.2 第一阶段审核应至少覆盖以下内容:

(1) 确认申请组织实际情况与医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系文件描述的一致性,特别是体系文件中描述的产品或服务、部门设置和负责人、生产或服务过程等是否与申请组织的实际情况相一致。

(2) 审核申请组织有关人员理解和实施 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《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》标准要求的情况,评价医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系运行过程中是否实施了内部审核与管理评审,确认医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系是否已有效运行并且超过 3 个月。对医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系文件不符合现场实际、相关体系运行尚未超过 3 个月或者无法证明超过 3 个月的,应当及时终止审核。

(3) 确认申请组织建立的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的活动内容和范围、申请组织的员工人数、活动过程和场所,遵守相关法律法规及技术标准的情况。

(4) 结合医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖活动的特点识别对管理目标的实现具有重要影响的关键点,并结合其他因素,科学确定重要审核点。

(5) 与申请组织讨论确定第二阶段审核安排。

4.3.3.3 在下列情况,第一阶段审核可以不在申请组织现场进行:

(1) 申请组织已获本认证机构颁发的其他认证证书,认证机构已对申请组织医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系有充分了解。


(2) 申请组织获得过其他经认可的认证机构颁发的有效的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证证书,通过对其文件和资料的审查可以达到第一阶段审核的目的和要求。

除以上情况之外,第一阶段审核应在申请组织的生产经营或服务现场进行。

4.3.3.4 审核组应将第一阶段审核情况形成书面文件告知申请组织。对在第二阶段审核中可能被判定为不符合项的重要关键点,要及时提醒申请组织特别关注。

4.3.3.5 第一阶段审核和第二阶段审核应安排适宜的间隔时间,第一阶段审核和第二阶段审核间隔最短不应少于 5 日,最长不应超过 6 个月,使申请组织有充分的时间解决第一阶段中发现的问题。

4.3.3.6 第二阶段审核应当在申请组织现场进行。重点审核医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系符合 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分:

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 11 页 共 23 页 |

医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》标准要求和有效运行情况，应至少覆盖以下内容：

(1) 在第一阶段审核中识别的重要审核点的监视、测量、报告和评审记录的完整性和有效性。

(2) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标及实现情况。

(3) 对医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的过程和活动的管理及控制情况。

(4) 申请组织实际工作记录是否真实。

(5) 申请组织的内部审核和管理评审是否有效。

4.3.4 发生以下情况时，审核组应终止审核，并向认证机构报告。

(1) 申请组织对审核活动不予配合，审核活动无法进行。

(2) 申请组织的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系有重大缺陷，不符合 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《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》标准的要求。

(3) 发现申请组织存在重大质量问题或有其他严重违法违规行为。

(4) 其他导致审核程序无法完成的情况。

4.3.4 第一阶段审核和第二阶段审核间隔最短不应少于 5 日，最长不应超过 6 个月；初次认证及再认证后的第一次监督审核应在认证证书签发之日起 12 个月内进行；每次监督审核间隔不应超过 12 个月且每个日历年至少有一次监督审核（再认证的年份除外）。

4.3.5 未书面授权其他高级管理层参加首末次会议的，最高管理者应参加首末次会议；

4.3.6 有书面授权其他高级管理层参加首末次会议的，被授权人应参加首末次会议，并应记录最高管理者缺席理由。最高管理者或授权的高级管理层成员未参加的，应终止审核；


4.3.7 最高管理者应在二阶段审核期间接受审核组线下面对面的访谈（不可授权）；

4.3.8 任一周期年内，认证机构拥有的单一管理体系人均证书数（含有效、暂停状态）应≤50 张/周期年，且所有管理体系的人均证书数（含有效、暂停状态）也应≤50 张/周期年。

4.4 审核报告

4.4.1 审核组应对审核活动形成书面审核报告，由审核组组长签字。审核报告应准确、简明和清晰地描述审核活动的主要内容，至少包括以下内容：

1) 认证机构名称；


| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 12 页 共 23 页 |

- 2) 认证委托人的名称和地址及其代表;
- 3) 审核类型 (如, 初次认证、监督、再认证或其他类型);
- 4) 结合、联合或一体化审核情况 (适用时);
- 5) 审核准则;
- 6) 审核目的及其是否达到的确认;
- 7) 审核范围, 特别是标识出所审核的组织、职能部门或过程, 以及审核时间;
- 8) 任何偏离审核计划的情况及其理由;
- 9) 任何影响审核方案的重要事项;
- 10) 审核组成员姓名、身份及任何与审核组同行的人员;
- 11) 审核活动 (现场或非现场, 永久或临时场所) 的实施日期和地点;
- 12) 应描述与审核类型要求一致的审核发现、审核证据 (或审核证据的引用) 以及审核结论, 重点反映认证委托人主要产品和服务提供过程与控制情况、内部审核和管理评审的过程、所取得的绩效, 认证委托人实际情况与其预期质量目标之间存在的差距和改进机会;
- 13) 行政监管部门在质量方面抽查的不合格情况, 及相关原因分析和整改措施的有效性 (适用时);
- 14) 上次审核后发生的影响认证委托人 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 的重要变更 (适用时);
- 15) 获证组织对认证证书和认证标志使用的控制情况 (适用时);
- 16) 对以前不符合采取的纠正措施有效性的验证情况 (适用时);
- 17) 已识别出的任何未解决的问题;
- 18) 说明审核基于对可获得信息的抽样过程的免责声明;
- 19) 审核组的推荐意见以及对申请的认证范围适宜性的结论。

4.4.2 审核报告应随附必要的用于证明相关事实的证据或记录, 包括文字或照片摄像等音像资料。

4.4.3 本机构批准后将审核报告提交申请组织。

4.4.4 对终止审核的项目, 审核组应将已开展的工作情况形成报告, 本机构将此报告及终止审核的原因提交给申请组织。

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 13 页 共 23 页 |

4.5 不符合项的纠正和纠正措施及其结果的验证

4.5.1 对审核中发现的不符合项, 本机构要求申请组织分析原因, 并要求申请组织在规定期限内采取措施进行纠正。

4.5.2 本机构对申请组织所采取的纠正和纠正措施及其结果的有效性进行验证。

1) 认证委托人可以针对一般不符合制定纠正措施计划, 由认证机构在下次审核时验证。

2) 严重不符合的验证时限应满足以下要求:

2.1) 初次认证: 在第二阶段审核结束之日起 6 个月内完成;

2.2) 监督审核: 在审核结束之日起 3 个月内完成;

2.3) 再认证: 在原认证证书到期前完成。

4.5.3 对于认证委托人未能在规定的时限内完成对不符合所采取措施的情况, 认证机构不应做出授予认证、保持认证或更新认证的决定。

4.6 认证决定

4.6.1 本机构认证决定人员在对审核报告、不符合项的纠正和纠正措施及其结果进行综合评价基础上, 作出认证决定。

4.6.2 审核组成员不得参与对审核项目的认证决定。

4.6.3 认证决定人员在作出认证决定前应确认如下情形:

(1) 审核报告符合本规则第 4.4 条要求, 能够满足作出认证决定所需要的信息。

(2) 反映以下问题的不符合项, 本机构已评审、接受并验证了纠正和纠正措施及其结果的有效性:

①未能满足医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系标准的要求。

②制定的医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标不可测量、或测量方法不明确。


③对实现医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标具有重要影响的关键点的监视和测量未有效运行, 或者对这些关键点的报告或评审记录不完整或无效。

④在持续改进医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系的有效性方面存在缺陷, 实现医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标有重大疑问。

⑤当用户根据产品标签使用投放到市场的产品或服务导致不合理的风险。

⑥产品存在显然不符合客户要求的技术参数和/或政府监管要求。

4.6.4 认证机构应有充分的证据确认认证委托人满足下列条件的, 做出授予、更新、扩

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 14 页 共 23 页 |

大认证范围的决定:

- 1) 4.1.2 中的条件;
- 2) 对于严重不符合, 已评审、接受并验证了纠正措施的有效性; 对于轻微不符合, 已评审、接受了认证委托人的纠正措施或计划采取的纠正措施;
- 3) 认证委托人的 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 符合医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系标准要求且运行有效;
- 4) 认证委托人按照认证合同规定履行了相关义务。

4.6.5 初次认证审核的认证决定应在现场审核后 6 个月内完成。否则应在推荐认证注册前再实施一次第二阶段审核。

4.6.6 再认证审核的认证决定宜在上一认证周期认证证书到期前完成, 最迟应在证书到期之日起 6 个月内完成。如果在当前认证证书终止日期前, 认证机构未能完成再认证审核或对严重不符合实施的纠正和纠正措施未能进行验证, 则不应予以再认证, 也不应延长原认证证书的有效期。

4.6.7 认证委托人不能满足质量管理体系 5.12.2 要求的, 认证机构应以书面形式告知其未通过认证的原因。

4.6.8 对于监督审核, 认证机构在满足下列条件时, 可根据审核组长的肯定性结论保持对获证组织的认证, 无需再进行独立的认证决定:

- 1) 监督审核未发现严重不符合及其他可能导致认证证书暂停、撤销的情况;
- 2) 获证组织认证信息未发生变更, 不存在扩大、缩小认证范围的情况;
- 3) 认证机构建立了监督审核的监视机制并予以实施, 可确保监督审核活动的有效性。

4.6.9 在满足 4.6.3 条要求的基础上, 对有充分的客观证据证明申请组织满足下列要求的, 本机构将评定该申请组织符合认证要求, 向其颁发认证证书。


申请组织的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系符合标准要求且运行有效。

(2) 认证范围覆盖的产品或服务符合相关法律法规要求。

(3) 申请组织按照认证合同规定履行了相关义务。

4.6.10 申请组织不能满足上述要求的, 评定该申请组织不符合认证要求。

4.6.11 本机构在颁发认证证书后按照规定的要求将相关信息报送国家认监委。本机构的认证证书信息可在国家认监委网站 (www.cnca.gov.cn) 上查询。

| | | |
|---|--|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 15 页 共 23 页 |

5. 监督审核程序

5.1 本机构对医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系获证组织进行有效跟踪, 监督获证组织通过认证的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系持续符合要求。

5.2 为确保达到 5.1 条要求, 本机构根据获证组织的产品或服务的风险程度或其他特性, 确定对获证组织的监督审核的频次。

5.2.1 作为最低要求, 初次认证后的第一次监督审核应在认证决定日期起 12 个月内进行。第二次监督审核宜在第一次监督审核结束起 12 个月内进行。

5.2.2 超过期限而未能实施监督审核的, 应按 7.2 或 7.3 条处理。

5.3 监督审核的时间, 应不少于按 4.3 条计算审核时间人日数的 1/3。

5.4 监督审核的审核组, 应符合 3.2、3.3、3.4 条款的要求。

5.5 监督审核应在获证组织现场进行, 且应满足第 4.2.3.3 条确定的条件。由于产品生产季节性原因, 在每次监督审核时难以覆盖所有产品的, 在认证证书有效期内的监督审核需覆盖认证范围内的所有产品。

5.6 监督审核时至少应审核以下内容:

(1) 上次审核以来医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的活动及运行体系的资源是否有变更。

(2) 按 4.3.3.2 条要求已识别的重要关键点是否按医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系的要求在正常和有效运行。

(3) 对上次审核中确定的不符合项采取的纠正和纠正措施是否继续有效。

(4) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系覆盖的活动涉及法律法规规定的, 相关法律法规或技术标准是发生变化, 是否持续符合相关规定。


(5) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标及各层级医疗保健产品辐射灭菌质量管理管理目标是否实现。目标没有实现的, 获证组织在内部管理评审时是否及时调查并采取了改进措施。

(6) 获证组织对认证标志的使用或对认证资格的引用是否符合相关的规定。

(7) 内部审核和管理评审是否规范和有效。

(8) 是否及时接受和处理投诉。

(9) 针对内审发现的问题或投诉的问题, 及时制定并实施了有效的持续改进。

| | | |
|---|----------------------------|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 16页 共 23 页 |

5.7 监督审核的审核报告, 应按 5.6 条列明的审核要求逐项描述审核证据、审核发现和审核结论。审核组应提出是否继续保持认证证书的意见建议。

5.8 本机构根据监督审核报告及其他相关信息, 作出继续保持或暂停、撤销认证证书的决定。

6. 再认证程序

6.1 认证证书期满前, 若获证组织申请继续持有认证证书, 认证机构应当实施再认证审核决定是否延续认证证书。

6.2 认证机构应按 3.2、3.3、3.4 条要求组成审核组。按照 4.2.3 条要求并结合历次监督审核情况, 制定再认证计划并交审核组实施。审核组按照要求开展再认证审核。在医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系及获证组织的内部和外部环境无重大变更时, 再认证审核可省略第一阶段审核, 但审核时间应不少于按 4.3.1 条计算人日数的 2/3。

6.3 认证证书期满前, 获证组织申请继续持有认证证书的, 认证机构应依据审核方案实施再认证审核, 以判断获证组织的医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 作为一个整体与 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 持续符合性和运行的有效性。

6.4 再认证审核应在获证组织现场进行, 并应在认证证书到期前完成。再认证审核的内容至少应包括:


- 1) 结合其内部环境和外部环境的变化情况, 确认获证组织 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 有效性及认证范围的持续相关性和适宜性;
- 2) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 绩效持续改进的证实;
- 3) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 在实现获证组织目标和 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 预期结果方面的有效性。

6.5 再认证审核策划时应考虑获证组织最近一个认证周期内的 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 绩效, 包括调阅以往和监督审核报告。

6.6 对再认证审核中发现的不符合项, 应按 4.5 条要求实施纠正和纠正措施并进行验证, 验证应在原证书有效期满前完成。

6.7 认证机构参照 4.6 条要求作出再认证决定。获证组织继续满足认证要求并履行认证合同义务的, 向其换发认证证书。

7. 暂停或撤销认证证书

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 17 页 共 23 页 |

7.1 认证机构应制定暂停、撤销认证证书或缩小认证范围的规定，并形成文件化的管理制度。

7.2 暂停证书

7.2.1 获证组织有以下情形之一的，认证机构应在调查核实后的 5 个工作日内暂停其认证证书。

(1) 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系持续或严重不满足认证要求，包括对医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系运行有效性要求的。

(2) 不承担、履行认证合同约定的责任和义务的。

(3) 被有关执法监管部门责令停业整顿的。

(4) 被地方认证监管部门发现体系运行存在问题，需要暂停证书的。

(5) 持有的行政许可证明、资质证书、强制性认证证书等过期失效，重新提交的申请已被受理但尚未换证的。

(6) 主动请求暂停的。

(7) 其他应当暂停认证证书的。

7.2.2 认证证书暂停期不得超过 6 个月。但属于 7.2.1 第 (5) 项情形的暂停期可至相关单位作出许可决定之日。

7.2.3 认证机构暂停认证证书的信息，应明确暂停的起始日期和暂停期限，并声明在暂停期间获证组织不得以任何方式使用认证证书、认证标识或引用认证信息。

7.3 撤销证书

7.3.1 获证组织有以下情形之一的，认证机构应在获得相关信息并调查核实后 5 个工作日内撤销其认证证书。


(1) 被注销或撤销法律地位证明文件的。

(2) 拒绝配合认证监管部门实施的监督检查，或者对有关事项的询问和调查提供了虚假材料或信息的。

(3) 出现重大的产品或服务的质量、环境、安全事故，经执法监管部门确认是获证组织违规造成的。

(4) 有其他严重违反法律法规行为的。

(5) 暂停认证证书的期限已满但导致暂停的问题未得到解决或纠正的（包括持有的行

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 18 页 共 23 页 |

政许可证明、资质证书、强制性认证证书等已经过期失效但申请未获批准)。

(6) 没有运行医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系或者已不具备运行条件的。

(7) 不按相关规定正确引用和宣传获得的认证信息,造成严重影响或后果,或者认证机构已要求其纠正但超过 6 个月仍未纠正的。

(8) 其他应当撤销认证证书的。

7.4 认证机构暂停或撤销认证证书应当在其网站上公布相关信息,同时按规定程序和要求报国家认监委。

8. 认证证书要求

8.1 认证证书应至少包含以下信息:

(1) 获证组织名称、统一社会信用代码、注册地址、认证范围所覆盖的经营地址。若认证的 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 覆盖多场所,应表述认证所覆盖的所有场所的地址信息。

(2) 获证组织 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系 所覆盖的产品、活动、服务的范围;包括每个场所相应的认证范围,且没有误导或歧义(适用时)。

(3) 认证依据的认证标准 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 所采用的当时有效版本的完整标准号。

(4) 认证证书签发日期和有效截止日期,认证证书应注明:获证组织必须定期接受监督审核并经审核合格此证书方继续有效的提示信息。

(5) 认证证书编号(或唯一的识别代码)。

(6) 认证机构名称、地址。

(7) 证书签发日期及有效期的起止年月日。


(8) 相关的认证标志、认可标识及认可注册号(适用时)。

(9) 证书查询方式。除公布认证证书在本机构网站上的查询方式外,还在证书上注明:“本证书信息可在国家认证认可监督管理委员会官方网站

(www.cnca.gov.cn)上查询”,以便于社会监督。

8.2 初次发证认证证书有效期最长为 3 年,再认证证书截止日期为原证书截止日期向后延长三年。

8.3 本机构建立证书信息披露制度。除向申请组织、认证监管部门等执法监管部门提供

| | | |
|---|--|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 19 页 共 23 页 |

认证证书信息外,还应当根据社会相关方的请求向其提供证书信息,接受社会监督。

9. 认证标志要求

认证机构自行制定的认证标志的式样、文字和名称,不得违反法律、行政法规的规定,不得与国家统一的自愿性认证标志或其他认证机构自行制定并公布的认证标志相同或者近似,不得妨碍社会管理,不得有损社会道德风尚。

10. 与其他管理体系的结合审核

医疗保健产品辐射灭菌管理体系不可以与 A99 管理体系进行结合审核。

11. 受理转换认证证书

11.1 我机构认真履行社会责任,严禁以牟利为目的受理认证转换。从其它机构转换至本机构的认证申请,如原认证获得 CNAS 的认可,执行认证证书的转换控制要求,满足要求的予以转换,否则按新客户进行受理。

11.2 被执法监管部门责令停业整顿或列入“黑名单”的(如 7.2 条第 [3] 项)、被发证的认证机构撤销证书的(如 7.3 条),除非该组织进行彻底整改,导致暂停或撤销认证证书的情形已消除,否则不受理其认证申请。

12. 受理组织的申诉

获证组织对认证决定有异议时,本机构接受获证组织的申诉,并按规定的程序进行受理、并及时进行处理,在 60 日内将处理结果形成书面通知送交获证组织。书面通知应当告知获证组织,若认为认证机构未遵守认证相关法律法规或本规则并导致自身合法权益受到严重侵害的,可以直接向所在地认证监管部门或国家认监委投诉,也可以向相关监管单位投诉。

13. 认证记录的管理


12.1 本机构建立认证记录保持制度,记录认证活动全过程并妥善保存。

12.2 记录应当真实准确以证实认证活动得到有效实施。归档留存期限为认证证书有效期届满之日起 2 年以上,或被注销、撤销之日起 2 年以上。

14. 其他

本规则内容提及 GB 18280.1-2015/ISO 11137-1: 2006 《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》标准时均指认证活动时该标准的有效版本。认证活动及认证证书中描述该标准号时,应采用当时有效版本的完整标准号。

15. 保密

| | | |
|---|--|--------------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 20页 共 23 页 |

ASED 承诺为认证客户保密（提前告知认证客户的需公开信息除外）。对认证客户的保密信息如需公开或向第三方提供时，应将拟提供的信息提前通知认证客（法律限制除外）。


如有证据表明，ASED 因对于接触到受审核方的商业、技术秘密，泄露给第三者（法律规定除外）的，将承担相应法律责任。

16. 附录

附件 A 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证业务范围分类表


附录 B 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证审核时间要求

严禁复制

| | | |
|---|--|-------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 21页 共 23 页 |

附件 A 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证业务范围分类表

| 编号 | 大类名称 | 大类英文名称 |
|----|--------------------------|--|
| 01 | 农业、林业和渔业 | Agriculture, forestry and fishing |
| 02 | 采矿业和采石业 | Mining and quarrying |
| 03 | 食品、饮料和烟草 | Food products, beverages and tobacco |
| 04 | 纺织品及纺织制品 | Textiles and textile products |
| 05 | 皮革及皮革制品 | Leather and leather products |
| 06 | 木材及木制品 | Wood and wood products |
| 07 | 纸浆、纸及纸制品 | Pulp, paper and paper products |
| 08 | 出版业 | Publishing companies |
| 09 | 印刷业 | Printing companies |
| 10 | 焦炭及精炼石油制品的制造 | Manufacture of coke and refined petroleum products |
| 11 | 核燃料 | Nuclear fuel |
| 12 | 化学品、化学制品及纤维 | Chemicals, chemical products and fibres |
| 13 | 药品 | Pharmaceuticals |
| 14 | 橡胶和塑料制品 | Rubber and plastic products |
| 15 | 非金属矿物制品 | Non-metallic mineral products |
| 16 | 混凝土、水泥、石灰、石膏及其他 | Concrete, cement, lime, plaster etc |
| 17 | 基础金属及金属制品 | Basic metals and fabricated metal products |
| 18 | 机械及设备 | Machinery and equipment |
| 19 | 电和光学设备 | Electrical and optical equipment |
| 20 | 造船业 | Shipbuilding |
| 21 | 航空航天 | Aerospace |
| 22 | 其他运输设备 | Other transport |
| 23 | 其他未另分类制造业 | Manufacturing not elsewhere classified |
| 24 | 回收业 | Recycling |
| 25 | 供电业 | Electricity supply |
| 26 | 供气业 | Gas supply |
| 27 | 供水业 | Water supply |
| 28 | 建设业 | Construction |
| 29 | 批发和零售业; 汽车、摩托、个人及家庭用品修理业 | Wholesale and retail trade; Repair of motor vehicles, motorcycles and personal and household goods |
| 30 | 宾馆及餐馆 | Hotels and restaurants |
| 31 | 运输、仓储和通信业 | Transport, storage and communication |
| 32 | 金融中介、房地产和租赁 | Financial intermediation; real estate; renting |
| 33 | 信息技术 | Information technology |
| 34 | 工程服务 | Engineering services |
| 35 | 其他服务 | Other services |
| 36 | 公共行政管理 | Public administration |
| 37 | 教育 | Education |
| 38 | 健康和社会工作 | Health and social work |
| 39 | 其他社会服务 | Other social services |

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 22 页 共 23 页 |

附录 B 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证审核时间要求


| 有效人数 | 审核时间 | 有效人数 | 审核时间 |
|---------|-----------------------|------------|-----------------------|
| | 第 1 阶段+第 2 阶段 (人日) | | 第 1 阶段+第 2 阶段 (人日) |
| ≤15 | 2.5 | 876-1175 | 13 |
| 16-25 | 3 | 1176-1550 | 14 |
| 26-45 | 4 | 1551-2025 | 15 |
| 46-65 | 5 | 2026-2675 | 16 |
| 66-85 | 6 | 2676-3450 | 17 |
| 86-125 | 7 | 3451-4350 | 18 |
| 126-175 | 8 | 4351-5450 | 19 |
| 176-275 | 9 | 5451-6800 | 20 |
| 276-425 | 10 | 6801-8500 | 21 |
| 426-625 | 11 | 8501-10700 | 22 |
| 626-875 | 12 | >10700 | 遵循上述递进规律 |

注: 1. 有效人数包括认证范围内涉及的所有全职人员, (含每个班次的工作人员)。审核时将在场的非固定人员(季节性人员、临时人员、分包商和合同人员)和兼职人员也宜包括在有效人数内。在计算有效人数时,

1) 兼职人员的数量可以根据其实际工作小时数予以适当减少, 或换算成等效的全职人员数量;

2) 如果企业由于技术和自动化水平较低, 可能雇佣大量临时的非熟练人员, 这种情况下宜适当减少这些人员的数量;

3) 如果相当大部分员工从事相似的简单职能, 例如: 运送、流水线工作、装配线、现场值守等, 同样宜适当减少人员的数量;

| | | |
|---|----------------------------|--------------------|
|  | 上海爱尚恩典认证有限公司 程序文件 | 版本状态: B/0 |
| | | 生效日期: 2026-04-22 |
| 文件编号: QP-Q-81B | 医疗保健产品辐射灭菌质量管理体系认证 实施规则 | 页 码: 第 23 页 共 23 页 |

4) 为使计算的审核时间充分覆盖所有的业务范围, 可能需要包括正常工作时间之外的审核或者适合倒班的工作模式。

注 2、调整审核时间的考虑因素 在调整审核时间时, 还需要考虑下列因素 (但不限于这些因素):

1) 增加审核时间的考虑因素: 认证机构在进行多场所审核时;

在业务方面, 受法规管制的程度较高 (例如金融、电力、电信、公共服务领域);

在认证审核过程中, 工作语言超过一种的 (需要翻译或影响审核员个人独立工作); 复杂的后勤条件, 在体系范围内涉及到不止一座建筑物或一处工作地点; 体系覆盖了高度复杂的过程或相对数量大或独特的活动; 审核活动中需要访问临时场所, 以确定固定场地的管理体系达到认证的要求。

2) 减少审核时间的考虑因素: 体系成熟; 业务过程低风险; 对客户管理体系已有的了解 (例如本中心已依据另一标准认证了该客户); 客户为认证所作的准备 (例如已经获得另一个第三方合格评定制度的认证或承认);

3) 被确定为低风险认证业务类别的, 认证审核活动可根据需要在按照附录 B 计算所得审核时间的基础上, 最多减少 10%; 被确定为中风险认证业务类别的, 认证审核活动应按照附录 B 计算审核时间; 被确定为高风险认证业务类别的, 认证审核活动应在按照附录 B 计算所得审核时间的基础上, 至少增加 10%。

活动的复杂程度低, 例如

过程仅包含单一的一般性活动 (例如仅包含服务); 以往审核 (内部审核和认证机构审核) 显示, 所有班次都实施相同的活动, 且有适当证据表明所有班次的表现相同; 相当一部分员工从事相似的简单职能;

有一部分员工在组织的场所外工作, 例如销售人员、司机、服务人员等, 并且有可能通过记录审查来对其活动是否符合体系要求进行充分地审核。

本规则由上海爱尚恩典认证有限公司负责解释。

以下无内容



中华人民共和国国家标准

GB 18280.1—2015/ISO 11137-1:2006
部分代替 GB 18280—2000

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

**Sterilization of health care products—Radiation—Part 1:
Requirements for development, validation and routine control of a
sterilization process for medical devices**

(ISO 11137-1:2006, IDT)

2015-12-31 发布

2017-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 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 | 2 |
| 4 质量管理体系要素 | 7 |
| 5 灭菌因子的特征描述 | 7 |
| 6 过程和设备的特征描述 | 8 |
| 7 产品定义 | 9 |
| 8 过程定义 | 9 |
| 9 确认 | 10 |
| 10 常规监测与控制 | 12 |
| 11 灭菌产品的放行 | 13 |
| 12 过程有效性的保持 | 13 |
| 附录 A (资料性附录) 指南 | 16 |
| 参考文献 | 27 |

前 言

GB 18280 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》分为以下部分：

- 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；
- GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量；
- GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南。

本部分为 GB 18280 的第1部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分部分代替 GB 18280—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》，与 GB 18280—2000 相比，主要技术内容变化如下：

- 增加了灭菌因子的特征描述；
- 增加了过程和设备的特征描述；
- 增加了产品定义；
- 增加了过程定义；
- 增加了灭菌放行；
- 增加了过程控制的有效性。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 11137-1:2006《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》。

与本部分规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB/T 19022—2003 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求 (ISO 10012:2003, IDT)；
- GB/T 19973.1—2005 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的估计 (ISO 11737-1:1994, IDT)；
- GB/T 19973.2—2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分：确认灭菌过程的无菌试验 (ISO 11737-2:1998, IDT)。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：北京市射线应用研究中心、深圳市金鹏源辐照技术有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：胡金慧、林乃杰、徐红蕾、陈强、鲍矛、张悦。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB 18280—2000。

引 言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。国际标准规定了灭菌过程的确认和常规控制的要求,当医疗器械必需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。即便医疗器械产品是在满足质量管理体系(例如:YY/T 0287)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,此类产品属非无菌产品。灭菌的目的是灭活微生物,从而使非无菌产品转变为无菌产品。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯种培养微生物灭活的动力学一般能用残存微生物数量与灭菌程度的指数级关系进行很好的描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已定的处理方法,残存微生物的存活概率取决于微生物的数量、抗力及处理过程中微生物存在的环境。因此,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在活微生物的概率。

本部分描述了医疗器械辐射灭菌程序的要求;满足了这些要求,就能提供合适的微生物杀菌活动的医疗器械的辐射灭菌过程;此外,也能确保杀菌活动是可靠的和可重复的,灭菌的结果也是可以预测的,因此,灭菌后存在于产品上的活微生物的概率就很低。无菌保证水平(SAL)由制定法规的主管部门确定,因国家而异(例如 EN 556-1 和 ANSI/AAMI ST67)。

设计与开发、生产、安装与服务等质量管理体系的一般要求见 GB/T 19001,特殊要求见 YY/T 0287。这些质量管理体系标准认为,制造中有些过程的有效性不能完全通过后续产品的检验和测试来验证,灭菌就是这样的特殊过程。因此,应在灭菌前进行灭菌确认,履行常规监测和设备维护。

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:

- a) 使用的原料和/或组件的微生物状况;
- b) 用于产品的清洁和消毒程序的常规控制和确认;
- c) 产品制造、装配和包装环境的控制;
- d) 设备和过程的控制;
- e) 人员及其卫生的控制;
- f) 产品的包装方式和包装材料;
- g) 产品的储存条件。

本部分描述了确保正确地执行辐射灭菌过程相关的活动的要求。这些工作是为证明在预定的剂量范围内,辐射过程可以稳定地提供无菌产品,这些工作程序应是文件化的。

这些要求在本部分的正文中。指南在附录 A 中,不是标准正文,并不对审核员提供审核表。为便于理解要求,指南提供了解释和方法。指南中没有给出的方法,如果也能满足本部分的要求,也可以使用。

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合在一起,但并不要求这些活动实施的顺序与它们在标准中出现的顺序一致。开发和确认过程可能是反复实施的,因此这些必要的活动不一定是连续的。实施不同的活动可能包括数个单独的个体和/或组织,他们中的每一个可能承担一个或多个活动。本部分并不规定某个特别的个体或组织执行某项活动。

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

1 范围

1.1 GB 18280 的本部分规定了医疗器械在辐射灭菌过程中的开发、确认和常规控制的要求。

注：本部分适用于医疗器械，但这些要求和提供的指南可以用于其他的产品和设备。

本部分适用于使用以下辐射源的辐照装置：

- a) 使用放射性核素钴-60 或铯-137；
- b) 电子加速器发出的电子束；
- c) X 射线发生器发出的 X 射线。

1.2 本部分未规定用于灭活诸如羊痒病、牛海绵状脑病、克-雅病等海绵状脑病病原体的灭菌过程的开发、确认、常规控制的要求。对于受此类病原体潜在污染的材料加工，在特定国家，有详细规定介绍。

示例：ISO 22442-1、ISO 22442-2 和 ISO 22442-3。

1.2.1 本部分未详述指定医疗器械为无菌的规定要求。

注：需关注指定医疗器械为无菌的地区和国家的要求，如：EN 556-1 或 ANSI/AAMI ST67。

1.2.2 本部分未规定用于医疗器械生产过程控制的质量管理体系。

注：本部分并不需要在制造中建立完整的质量管理体系，但质量管理体系中灭菌过程至少要控制的要素参照本部分中适用的条款（详见第 4 章）。应考虑到质量管理体系标准（见 YY/T 0287）在包括灭菌过程的医疗器械生产全过程中的应用。某些地区和国家对医疗器械的规定中，要求实施完整的质量管理体系，并由第三方审核该体系。

1.2.3 本部分不要求在辐射灭菌的确认和监测中使用的生物指示剂，也不要求使用药典中的无菌检查放行产品。

1.2.4 本部分未规定与辐照工厂的设计、运行操作相关的职业安全要求。

注：应考虑到一些国家有与辐射相关的职业安全规定。

1.2.5 本部分未规定已使用过的和再加工过的医疗器械的灭菌要求。

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 18280.2—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量（ISO 11137-2:2006, IDT）

YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求（ISO 13485:2003, IDT）

ISO 10012-1 测量设备的质量保证要求 第 1 部分：测量设备的计量确认体系（Quality assurance requirements for measuring equipment—Part 1: Metrological confirmation system for measuring equipment）

ISO 11737-1 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估计（Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of

microorganisms on products)

ISO 11137-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:确认灭菌过程的无菌试验
(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吸收剂量 absorbed dose

剂量 dose

传输到物质单位质量上的电离辐射能的量。

注1:吸收剂量的单位是戈瑞(Gy),1 Gy=1 J/kg(=100 rad)。

注2:本部分中,剂量一词指吸收剂量。

3.2

生物负载 bioburden

一件产品和/或无菌屏障系统上和/或其中活微生物的总数。

[ISO/TS 11139:2006]

3.3

生物指示物 biological indicator

包含对规定的灭菌过程有确定抗力的活微生物的测试系统。

[ISO/TS 11139:2006]

3.4

校准 calibration

在规定条件下,为建立测量仪器或测量系统所指示的量值,或实物量具或参考物质所代表的量值,与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。

[VIM:1993,定义 6.11]

3.5

变更控制 change control

对产品或程序所作的计划变更的合适性的评估和确定。

[ISO/TS 11139:2006]

3.6

纠正 correction

消除已发现的不合格的措施。

注:纠正可连同纠正措施一起实施。

[GB/T 19000—2008]

3.7

纠正措施 corrective action

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

注1:一个不合格可以有若干个原因。

注2:采取纠正措施是为了防止再发生。

注3:纠正与纠正措施之间有区别。

[GB/T 19000—2008]

3.8

D 值 D value; D₁₀ value

在规定条件下,灭活 90% 的试验微生物总数所需的时间或剂量。

注: 在 GB 18280 中, D 值是指降低 90% 微生物污染所需的剂量。

[ISO/TS 11139:2006]

3.9

开发 development

详细制定过程规范的活动。

[ISO/TS 11139:2006]

3.10

剂量分布测试 dose mapping

在规定的条件下,对被辐射物质剂量分布与变化性的测量。

3.11

剂量计 dosimeter

对辐射有可重复出现、可测量的响应的器件或系统。可用于测量指定的剂量测量系统中的吸收剂量。

[ISO/TS 11139:2006]

3.12

剂量测量 dosimetry

用剂量计测量吸收剂量。

3.13

建立 establish

通过理论评价确定,并经试验证实。

[ISO/TS 11139:2006]

3.14

故障 fault

一个或多个过程参数超过规定的公差。

[ISO/TS 11139:2006]

3.15

医疗保健产品 health care product(s)

医疗器械,包括体外诊断用医疗器械,或医药产品,包括生物药品。

[ISO/TS 11139:2006]

3.16

安装鉴定 installation qualification; IQ

获得证据并文件化证据的过程,证明设备已按技术规范要求提供并安装。

[ISO/TS 11139:2006]

3.17

辐照容器 irradiation container

装载产品通过辐照装置进行辐射的容器。

注: 辐照容器可以是运输工具、推车、托盘、产品箱、货盘或其他容器。

3.18

辐照运营商 irradiator operator

负责产品辐照的机构。

3.19

最大可接受剂量 maximum acceptable dose

过程规范所规定的剂量,作为最大剂量,能被应用到规定产品而又不会危及产品的安全、质量和性能。

3.20

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似的或相关的物品。这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿;
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持;
- 支持或维持生命;
- 妊娠控制;
- 医疗器械的消毒;
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式来提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

[YY/T 0287—2003]

3.21

微生物 microorganism

在显微镜下可见的实体,包括:细菌、真菌、原生动物和病毒。

注:在确认和/或常规控制中,特定标准可能不要求证实灭活上述定义中识别的所有类型的微生物的灭菌过程的有效性。

[ISO/TS 11139:2006]

3.22

运行鉴定 operational qualification; OQ

获得证据,并形成文件化的过程,证明按照设备运行程序使用设备时,已安装的设备是在预定范围内运行。

[ISO/TS 11139:2006]

3.23

性能鉴定 performance qualification; PQ

获得证据,并形成文件化的过程,证明已安装且按运行程序运行的设备,能按预定的标准持续稳定地生产出满足产品规范要求的产品。

[ISO/TS 11139:2006]

3.24

预防措施 preventive action

为消除潜在不合格或其他不期望的潜在情况的原因所采取的措施。

注 1: 一个潜在不合格可以有若干个原因。

注 2: 采取预防措施是为了防止发生,而采取纠正措施是为了防止再发生。

[GB/T 19000—2008]

3.25

原始制造商 primary manufacturer

负责设计和制造医疗器械,当产品投放市场时,对产品的安全和性能负责的机构。

3.26

过程中断 process interruption

有意或无意的停止辐照过程。

3.27

过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

注：灭菌过程规范包括过程参数及其公差。

[ISO/TS 11139:2006]

3.28

过程变量 process variable

灭菌过程范围内的条件,其变化可改变灭菌有效性。

示例：时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

3.29

加工类别 processing category

可以一起灭菌的不同产品组成的组。

注：产品组合可以基于产品构成、密度或剂量等要求。

3.30

产品 product

过程的结果。

[GB/T 19000—2008]

注：对于本部分来说,产品是有形的,可以是原料、中间体、装配部件或医疗保健产品。

3.31

产品族 product family

可以用相同的灭菌剂量进行辐射的不同产品组成的组。

3.32

重新鉴定 requalification

为证实某指定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。

[ISO/TS 11139:2006]

3.33

供给服务 services

设备运行所必需的外部资源的供给。

示例：电力、水、压缩空气、排水。

3.34

规范 specification

被批准的阐明要求的文件。

3.35

规定 specify

在批准的文件中详细阐明。

[ISO/TS 11139:2006]

3.36

无菌的 sterile

无活微生物的。

[ISO/TS 11139:2006]

3.37

无菌 sterility

无活微生物的状态。

注：在实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法，见“灭菌”(3.39)。

[ISO/TS 11139:2006]

3.38

无菌保证水平 sterility assurance level; SAL

灭菌后单元产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语“SAL”使用了量值表示，通常是 10^{-6} 或 10^{-3} 。当应用这个量值到无菌保证水平时， 10^{-6} 的SAL拥有较低的值从而比 10^{-3} 的SAL提供更大的无菌保证水平。

[ISO/TS 11139:2006]

3.39

灭菌 sterilization

使产品无活微生物的经确认的过程。

注：在灭菌过程中，微生物灭活的性质是呈指数级的关系；这样在单个产品上微生物的存活能用概率来表示。虽然这个概率能被降到很低，但不可能降到零，见“无菌保证水平”(3.38)。

[ISO/TS 11139:2006]

3.40

灭菌剂量 sterilization dose

达到规定的无菌要求的最小剂量。

3.41

灭菌过程 sterilization process

达到规定的无菌要求而需要的一系列活动或操作。

注：这一系列的活动包括产品的预处理(如果需要)，在规定的条件下，暴露在灭菌因子下和必要的后处理。灭菌过程不包括灭菌之前的任何清洁、消毒和包装操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.42

灭菌因子 sterilizing agent

在规定条件下，具有充分的杀菌活力，使被灭菌物质达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

[ISO/TS 11139:2006]

3.43

无菌检测 test for sterility

产品暴露于灭菌过程后，在产品上完成的国家药典中规定的技术操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.44

无菌试验 test of sterility

为确定单元产品或其部分上有或没有活微生物而进行的试验，作为开发、确认或重新鉴定的一部分而完成的技术操作。

[ISO/TS 11139:2006]

3.45

附加剂量 transit dose

产品或辐射源在非辐照位置和辐照位置移动期间产品吸收的剂量。

3.46

测量不确定度 uncertainty of measurement

表征合理地赋予被测量之值的分散性,与测量结果相联系的参数。

[VIM:1993]

3.47

确认 validation

为建立可持续生产出符合预期要求的产品的过程,获得、记录和整理结果的文件化程序。

[ISO/TS 11139:2006]

4 质量管理体系要素

4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌过程的开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 本部分相关的文件和记录应由指定人员评审和批准文件,文件和记录应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

4.2 管理职责

4.2.1 应对实施且满足本部分要求的职责和权利加以规定。按照 YY/T 0287—2003 的适用条款,这种职责和权利应授予有能力的人。

4.2.2 如果本部分的要求由多个具有单独的质量管理体系的团体承担实施,则应规定每一方的职责和权利。

4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

4.3.2 应规定产品的识别及可追溯性程序。这些程序应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

4.3.3 应规定用于满足本部分要求的包括用于测试目的的仪器工具的所有设备的校准程序,该程序应符合 YY/T 0287—2003 或 ISO 10012-1 的适用条款。

4.3.4 用于灭菌过程的开发、确认和常规控制的剂量测量应溯源到国家标准或国际标准并确定剂量测量不确定度的水平。

4.4 测量、分析和改进——不合格产品的控制

应规定不合格产品的控制和纠正、纠正措施及预防措施的程序。这些程序应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

5 灭菌因子的特征描述

5.1 灭菌因子

5.1.1 应规定在灭菌加工中使用的辐射的类型。

5.1.2 对于电子束或 X 射线,应规定电子束的能量水平。如果电子束的能量水平超过 10 MeV 或用于产生 X 射线的能量高于 5 MeV,应评估引起产品产生感生放射性的可能。评估的结果和引用的原理应文件化。

5.2 灭菌有效性

辐射灭活微生物或辐射在灭菌加工中的应用,已在相关文献中有广泛研究。上述文献提供了过程变量影响微生物灭活的方式的知识。本部分不要求进行涉及微生物灭活的综合性研究。

5.3 材料影响

辐射对于用于制造医疗器械的各种材料的影响在相关文件中已经有相关的论述,这些文献对采用辐射灭菌的医疗器械的设计和开发是有价值。本部分不要求进行材料影响的研究,但是要求进行辐射对产品影响的研究(见 8.1)。

5.4 环境考虑事项

应评估运行辐射灭菌过程对环境的潜在影响,且应识别环境保护的措施。若存在潜在影响,则应文件化评估活动;若控制措施可识别,则应规定和实施此控制措施。

6 过程和设备的特征描述

6.1 过程

识别过程的变量,以及规定对其进行监测和控制的方法。

6.2 设备

6.2.1 规定辐照装置及其运行的方法。必要时(见 12.5.1)修订辐照装置的规范并在辐照装置的使用期限内保留这些规范文件(见 4.1.2)。

6.2.2 用于控制和/或监测过程的软件应满足质量管理体系要求,提供文件化证据证明软件的使用符合设计要求。

6.2.3 γ 辐照装置的规范至少应包括以下内容:

- a) 辐照装置及其特征;
- b) 放射性核素的种类和活度,以及 γ 源的分布;
- c) 平面图,包括:辐照装置的位置;
- d) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见 10.3 和 10.4);
- e) 相关的传输系统的结构和操作说明;
- f) 传输的路径和传输速度的范围;
- g) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明;
- h) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明;
- i) γ 源位置的指示方式;
- j) 如果过程控制计时器或传输系统失败, γ 源自动回到储存位置和自动停止传输系统的方式;
- k) 如果 γ 源不在指定位置, γ 源自动回到储存位置及自动停止传输装置运动的方式并识别其对产品的影响。

6.2.4 电子束辐照装置的规范至少应包括以下内容:

- a) 辐照装置及其特征;
- b) 电子束的特点(电子的能量,以及如适用,平均电子流、扫描的宽度和均匀度);
- c) 平面图,包括:辐照装置的位置;
- d) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见 10.3 和 10.4);
- e) 相关的传输系统的结构和操作说明;

- f) 传输的路径和传输速度的范围；
- g) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明；
- h) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明；
- i) 指示电子束和传输系统正在运行的方式；
- j) 如果传输装置发生故障而影响剂量,停止辐照的方式；
- k) 如果电子束发生故障,停止传输装置运动的方式并识别受其影响的产品。

6.2.5 X射线辐照装置的规范至少应包括如下内容：

- a) 辐照装置及其特征；
- b) X射线的特点(电子束或X射线的能量,以及如适用,平均电子流、扫描的宽度和均匀度)；
- c) X射线转换器的尺寸、材料及其结构的特性；
- d) 平面图,包括:辐照装置的位置；
- e) 未辐照产品与已辐照产品的隔离方法(见10.3和10.4)；
- f) 相关的传输系统的结构和操作说明；
- g) 传输的路径和传输速度的范围；
- h) 辐照容器的尺寸、材料和结构的说明；
- i) 辐照装置及其相关的传输系统的运行和维护方式的说明；
- j) 指示电子束和传输系统正在运行的方式；
- k) 如果传输装置发生故障而影响剂量,停止辐照的方式；
- l) 如果X射线发生故障,停止传输装置运动的方式及识别受其影响的产品。

7 产品定义

7.1 应对待灭菌的产品包括包装材料加以规定。

7.2 应对产品、产品包装的变更或产品在包装中的位置摆放加以规定(见12.5.2)。

7.3 应对产品的生产体系加以规定并实施,以保证产品在提交灭菌时的状态及其生物负载是可控的,不会危及灭菌过程的有效性。应证实这个生产体系有效,并根据ISO 11137-1确定生物负载。

7.4 如果为一个产品族建立灭菌剂量,应满足GB 18280.2—2015第4章定义的产品族的要求。

7.5 如果出于常规加工的目的使用加工类别,则应按照产品的文件化标准评估。评估应包括影响产品吸收剂量的产品相关变量和加工规范的考虑。应对评估的结果进行记录(见4.1.2)。

7.6 应执行加工类别评估标准定期评审和构成加工类别的产品定期评审。应对评审的结果进行记录(见4.1.2)。

8 过程定义

8.1 建立最大可接受剂量

8.1.1 应建立产品的最大可接受剂量。如用最大可接受剂量处理产品,产品在规定的寿命期间内应能满足其规定的功能要求。

8.1.2 建立最大可接受剂量的基本技术要求应包括：

- a) 有评估产品预定功能的设备；
- b) 有代表常规生产的产品；
- c) 一个有能力实施准确剂量的合适的辐射源(也见8.4.1)。

8.2 建立灭菌剂量

8.2.1 应建立产品的灭菌剂量。

8.2.2 应从以下两种方法中选一种建立灭菌剂量的方法：

- a) 获得并利用生物负载数量和/或抗力的信息建立灭菌剂量；

注：建立灭菌剂量的方法和使用这些方法的条件详细叙述见 GB 18280.2—2015 中 6.1。

- b) 选择并证实 15 kGy 或 25 kGy 作为灭菌剂量；在证实 15 kGy 或 25 kGy 时，原始制造商应提供证据证明所选择的灭菌剂量能够满足规定的无菌要求（见 1.2.2）。

注：VD_{max}²⁵ 和 VD_{max}¹⁵ 方法及使用的条件描述见 GB 18280.2—2015 中 6.2。使用 VD_{max}²⁵ 和 VD_{max}¹⁵ 方法得到的无菌保证水平是 10⁻⁶。

8.2.3 建立灭菌剂量的基本技术要求应包括：

- a) 一个有能力的微生物实验室，按照 ISO 11737-1 做生物负载确定，按照 ISO 11737-2 做无菌试验；
b) 有代表常规生产的产品；
c) 一个有能力实施准确剂量的合适的辐射源。

注：辐射灭菌中剂量方面的指南见 GB/T 18280.3。

8.3 规定最大可接受剂量和灭菌剂量

应对产品的最大可接受剂量和灭菌剂量加以规定。

8.4 最大可接受剂量、验证剂量或灭菌剂量在不同辐射源之间的转换

8.4.1 最大可接受剂量的转换

将最大可接受剂量从最初建立剂量的辐射源转换到不同的辐射源上时，应作出评估以证明这两种不同的辐射源之间的辐照条件的差异不会影响剂量的有效性。该评估应被文件化且其结果应被记录（见 4.1.2）。

8.4.2 验证剂量或灭菌剂量的转换

8.4.2.1 验证剂量或灭菌剂量不允许从建立剂量的辐射源转换到不同的辐射源，除非：

- a) 有数据证明两个辐射源间的运行条件的差异对灭菌有效性没有影响；或
b) 应用 8.4.2.2 或 8.4.2.3。

8.4.2.2 对于不含液态水的产品，验证剂量或灭菌剂量允许在以下辐射源间转换：

- a) 一座 γ 辐照装置和另一座 γ 辐照装置；
b) 一座电子束发生器和另一座电子束发生器；或
c) 一座 X 射线发生器和另一座 X 射线发生器。

8.4.2.3 对含液态水的产品，验证剂量或灭菌剂量允许在以下辐射源间转换：

- a) 一座 γ 辐照装置和另一座 γ 辐照装置；
b) 操作条件一致的两座电子辐射源；或
c) 操作条件一致的两座 X 射线辐射源。

9 确认

9.1 安装鉴定

9.1.1 应对辐照装置及其传输系统的操作程序加以规定。

9.1.2 过程和辅助设备,包括相关软件,应测试以证实其按照设计规范运行。应文件化测试方法,应记录测试结果(见 4.1.2)。

9.1.3 在安装期间,对辐照装置作出的任何修改应文件化(见 6.2.1)。

9.1.4 对于 γ 辐照装置,应记录源活度及单个源部件的位置的描述(见 4.1.2)。

9.1.5 对于电子束辐照装置,电子束的特征(电子能量、平均束流量,以及如果适用,扫描的宽度和均匀度)应被确定并记录(见 4.1.2)。

9.1.6 对于 X 射线辐照装置,X 射线的特征(电子或 X 射线的能量、平均束流量,以及如果适用,扫描的宽度和均匀度)应被确定并记录(见 4.1.2)。

9.2 运行鉴定

9.2.1 运行鉴定(OQ)之前,应证实所有仪器设备经过校准,包括:用于监测、控制、指示或记录的测试仪器设备(见 4.3.3)。

9.2.2 通过辐射均匀材料的代表产品执行 OQ 以证明设备有能力实施灭菌过程(灭菌过程见第 8 章)要求的剂量范围。OQ 应证明安装后的辐照装置根据可接受的标准有能力运行并实施合适的剂量。

9.2.3 执行剂量分布测试以刻画出辐照装置的关于剂量分布(见 9.2.4)和剂量变化性(见 9.2.5)的特性。

注:剂量分布测试的指南见 GB/T 18280.3。

9.2.4 应使用均匀密度的材料,装填至辐照容器设计规范容积的上限,进行剂量分布测试。剂量计应用于测定在均匀材料中、不同已知深度位置的剂量。在剂量分布测试过程中,辐照装置中应有足够数量的、装载有相同材料至设计规范容积上限的辐照容器,以有效模拟完全满载的辐照装置的辐射效果。

9.2.5 应在剂量分布测试中使用足够数量的辐照容器,以确定辐照容器间的剂量分布和变化性。

9.2.6 如果传输路径不止一个,应对用于加工产品的每个路径作出剂量分布测试。

9.2.7 应确定过程中断对剂量造成的影响并记录(见 4.1.2)。

9.2.8 剂量分布测试的记录应包括对辐照容器、辐照装置运行条件、被辐射的材料、剂量测量和得出结论的描述(见 4.2.1)。

9.2.9 对于 γ 辐照装置,应建立时间设定或传输装置速度和剂量间的关系。

9.2.10 对于电子束和 X 射线辐照装置,在进行剂量分布测试时,束(见 9.1.5 或 9.1.6)的特征变化应在电子束和 X 射线辐照装置规范(见 6.2.4 或 6.2.5)的限制内。

9.2.11 对于电子束和 X 射线辐照装置,应建立束(见 9.1.5 或 9.1.6)的特征、传输装置速度和剂量间的关系。

9.3 性能鉴定

9.3.1 执行剂量分布测试时,应按照规定的装载模式装载产品,以便:

- a) 确定最大与最小剂量值和位置;
- b) 确定最大与最小剂量和日常监测位置的剂量间的关系。

9.3.2 应规定产品的灭菌方式,包括:

- a) 包装产品的尺寸和密度;
- b) 产品在包装中的位置摆放;
- c) 对辐照容器的描述(如果在一个辐照装置中使用多种辐照容器);
- d) 对传输途径的描述(如果在辐照装置中有多个传输路径)。

9.3.3 应对每个同类加工类别进行剂量分布测试(见 7.5)。

9.3.4 在常规加工中,如果辐照容器部分装载,应确定并记录辐照容器部分装载对以下方面的影响:

- a) 辐照容器内剂量分布;

b) 辐照装置中其他辐照容器中的剂量和剂量分布。

9.3.5 应用足够数量的辐照容器执行剂量分布测试以确定辐照容器间剂量的变化性。

9.3.6 用于加工产品的每一个传输路径都要做剂量分布测试。

9.3.7 对 γ 和X辐照装置,剂量分布测试应被执行,以识别能和已做剂量分布测试的产品一起加工的产品或加工类别(如加工类别被使用)。应确定在辐照装置中不同密度的产品对剂量的影响以定义能在一起加工的产品,即加工类别。

9.3.8 剂量分布测试的记录应包括对辐照容器、装载模式、传输路径、辐照装置运行条件、剂量测量和得出的结论的描述(见4.1.2)。

9.4 确认的评审和批准

9.4.1 在安装鉴定(IQ)、运行鉴定(OQ)和性能鉴定(PQ)中获得的信息应得到评审。应记录评审的结果(见4.1.2)。

9.4.2 过程规范的制定应考虑这些信息和评审的结果(见4.1.2)。

9.4.3 对于 γ 辐照,过程规范应包括:

- a) 对包装产品的描述,应包括:尺寸、密度和产品在包装中的位置摆放(见第7章和9.3.2)及可接受的偏差;
- b) 产品在辐照容器中的装载模式(见9.3.1);
- c) 使用的传输路径(见9.3.6);
- d) 最大可接受剂量(见8.1);
- e) 灭菌剂量(见8.2);
- f) 对于支持微生物生长的产品,从制造到完成辐照之间的最大时间间隔;
- g) 常规剂量计监测位置;
- h) 监测位置的剂量和最大与最小剂量间的关系(见9.3.1);
- i) 对多次辐射的产品,每次辐射再定位的要求。

9.4.4 对电子束和X射线的辐照,过程规范应包括:

- a) 对包装产品的描述,包括:尺寸、密度和包装中产品的位置摆放(见第7章和9.3.2);
- b) 产品在辐照容器中的装载模式(见9.3.1);
- c) 使用的传输路径(见9.3.6);
- d) 最大可接受剂量(见8.1);
- e) 灭菌剂量(见8.2);
- f) 对于支持微生物生长的产品,从制造到完成辐射之间的最大时间间隔;
- g) 常规剂量计监测位置;
- h) 监测位置的剂量和最大与最小剂量间的关系(见9.3.1);
- i) 辐照装置的操作条件和限制(例如:束的特征和传输装置速度);
- j) 对多次辐射的产品,每次辐射再定位的要求。

10 常规监测与控制

10.1 应规定在辐照前、中、后的产品处理和保持产品完整的程序。

10.2 在产品接收、装载、卸载、处理和放行中,应执行产品计数和核对产品数量的系统。任何数量上的差异应在加工和/或放行前得到解决。

10.3 应隔离未辐照和已辐照的产品。

10.4 辐射的视觉指示剂不能作为充足辐射加工的证据或作为区别已辐照产品与未辐照产品的唯一

方法。

10.5 产品应按照过程规范装在辐照容器中(见 9.4.3 或 9.4.4)。

10.6 剂量计应放在预先确定的常规监测的位置。辐照后,应对剂量计进行测量、记录(见 4.1.2)并分析结果。

10.7 布放剂量计的频率应足够以证实过程是受控的。应对频率和规定频率的依据加以规定。

10.8 对于 γ 辐照装置:

a) 定时器的设定和/或传输装置速度应根据源衰变的文件化程序调整;

b) 源位置、定时器设定和/或传输装置速度和辐照容器的传输应得到监测和记录(见 4.1.2)。

10.9 对于电子加速器和 X 射线辐照装置,应对电子束的特征(见 9.1.5 和 9.1.6)和传输装置速度进行监测和记录(见 4.1.2)。

10.10 如果过程中断和/或发生过程不合格,应连同所采取的措施一同记录(见 4.1.2)。

10.11 辐射加工的记录应有辐照日期和可溯源的批记录(见 4.3.2)。

11 灭菌产品的放行

11.1 产品放行之前,应完成所有周期性的检测、校准、维护任务和必要的重新鉴定,并记录结果(见 4.1.2)。

11.2 应规定对记录的审核和产品放行的程序(见 4.1.2)。程序中应规定灭菌过程的合格标准(见 9.4.3 或 9.4.4),要考虑测量系统的不确定度。如不能满足这些要求,产品作为不合格品按照 4.4 处理。

根据 YY/T 0287—2003 中质量体系无菌产品放行的规定,应有产品制造和检验的附加记录。

12 过程有效性的保持

12.1 持续有效性的证明

12.1.1 总则

灭菌剂量的持续有效性应用如下方式证明:

a) 确定生物负载以监视与生物负载规定限度相关的产品中存在的微生物数量;

b) 执行灭菌剂量审核以监测产品上的生物负载的辐射抗力。

注:灭菌剂量的审核方法描述见 GB 18280.2—2015,包括生物负载的确定。

12.1.2 生物负载确定的频率

12.1.2.1 当产品的平均生物负载大于或等于 1.5 时,生物负载确定的最大时间间隔为 3 个月。

12.1.2.2 当产品的平均生物负载小于 1.5,且用以下 a) 或 b) 方法时,生物负载确定的最大时间间隔为 3 个月:

a) 使用方法 2(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量;或

b) 选用 25 kGy 作为灭菌剂量(见 8.2.2)。

12.1.2.3 当产品的平均生物负载小于 1.5,且用以下 a) 或 b) 方法时,生物负载确定的最大时间间隔为 1 个月:

a) 使用方法 1(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量;或

b) 选用 15 kGy 为灭菌剂量(见 8.2.2)。

12.1.2.4 如果产品批的时间间隔大于 1 个月或 3 个月,在适用时(见 12.1.2.1、12.1.2.2 和 12.1.2.3),每个产品批应进行生物负载确定。

12.1.2.5 如果生物负载确定的结果超过规定的限值,则依据 ISO 11737-1 的方法作调查。如果调查的结果显示生物负载确定的结果是真实的,则按照 4.4 采取措施并立即进行灭菌剂量审核。根据灭菌剂量审核的结果,按以下 a)或 b)继续:

- a) 如灭菌剂量审核失败,依据 12.1.3.5 采取措施。
- b) 如灭菌剂量审核成功,生物负载继续超出规定的限值,使用剂量审核之前的灭菌剂量继续灭菌,且:
 - 1) 如果使用方法 1(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量,继续使用 3 个月的剂量审核时间间隔,直到生物负载回到规定限值以下或重新建立灭菌剂量;
 - 2) 如果使用方法 2(见 GB 18280.2—2015)建立灭菌剂量,继续使用 3 个月的剂量审核时间间隔直至符合 12.1.3.2;
 - 3) 如果选用 25 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{25} 方法证实且平均生物负载小于 1 000,继续使用当前所用的灭菌剂量审核的频率;
 - 4) 如果选用 25 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{25} 方法证实且平均生物负载大于 1 000,采用其他方法建立灭菌剂量;
 - 5) 如果选用 15 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{15} 方法证实且平均生物负载小于 1.5,继续使用当前所用的灭菌剂量审核的频率;
 - 6) 如果选用 15 kGy 作为灭菌剂量并使用 VD_{max}^{15} 方法证实且平均生物负载大于 1.5,采用其他的方法建立灭菌剂量。

12.1.3 灭菌剂量审核的频率

12.1.3.1 开始确定剂量审核的时间间隔时,下面 a)、b)两种方法可任选其一:

- a) 选择 3 个月为剂量审核间隔。
- b) 确定灭菌剂量审核的最初的时间间隔的依据应被制定且文件化;在制定依据时,需考虑并记录如下方面的评审和达成的结论,至少是:
 - 1) 生物负载规定的限值;
 - 2) 生物负载确定的现有数据,获得这些数据的时期和构成生物负载的微生物特性;
注:微生物特性可以基于菌落或细胞形态、菌种特性、选择培养等。
 - 3) 组成生物负载的微生物的抗力的现有数据;
 - 4) 建立灭菌剂量的方法及其稳定性;
 - 5) 用于常规加工的剂量与灭菌剂量的差异及其差异的稳定性;
 - 6) 组成产品的材料,特别是天然材料的使用和材料微生物质量的控制;
 - 7) 制造过程,特别是影响生物负载或其抗力的制造步骤;
 - 8) 制造过程的控制与监测程序;
 - 9) 产品批的制造之间的时间间隔;
 - 10) 制造环境,特别是微生物控制与监测范围和一段时期内关于制造环境稳定性的现有数据;
 - 11) 在制造区域工作的人员的健康、清洁和着装的控制;
 - 12) 在同一个产品族中的其他产品的微生物质量的有效数据。

12.1.3.2 符合以下情况时,剂量审核周期可以延长:

- a) 在先前选定的时间间隔内,执行了至少连续的 4 次剂量审核,且 4 次剂量审核的结果既不要求增加灭菌剂量也不要求重新建立灭菌剂量。
- b) 在上述 a)中规定的相同时期内,有数据证明在生物负载规范内的生物负载的稳定性;这些数据包括:

- 1) 至少每 3 个月执行一次生物负载确定；
- 2) 生物负载的特征描述(例如:菌落或细胞形态,菌种特性,选择培养)。
- c) 与生物负载相关的产品制造是受控制的,且通过执行在 YY/T 0287—2003 中为无菌医疗器械识别确定的质量管理体系的要素证明上述控制的有效性。

12.1.3.3 除非 12.1.3.4 适用,剂量审核的最大时间间隔是 12 个月。

12.1.3.4 如果产品批的制造之间的时间间隔大于在 12.1.3.1 和/或 12.1.3.2 确定的时间间隔,则对于每个产品批次都应执行灭菌剂量审核。

12.1.3.5 如果灭菌剂量审核不成功,按照 GB 18280.2—2015 中第 10 章采取措施。灭菌剂量审核的频率不得大于 3 个月,直至:

- a) 完成灭菌剂量审核失败的原因或生物负载增加的原因的调查,并执行纠正和/或纠正措施;
- b) 完成用于确定灭菌剂量审核的时间间隔的依据的评审,如必要,规定新的剂量审核的时间间隔。
- c) 延长灭菌剂量审核的时间间隔满足 12.1.3.2 的要求。

12.2 再校准

用于控制、指示和记录灭菌过程的仪器设备的准确性和可靠性应按照 4.3.3 做周期性校验。

12.3 设备维护

12.3.1 预防性维护应按文件程序作出计划并执行。应保存维护记录(见 4.1.2)。

12.3.2 维护计划、维护程序和维护记录应由指定人员定期进行评审,评审结果应形成文件并归档。

12.4 设备的重新鉴定

12.4.1 灭菌过程的重新鉴定应针对规定的产品和特定的设备进行,按照规定的时间间隔或在变更评估之后执行(见 12.5)。重新鉴定所涉及的范围应被证明是适当的。

12.4.2 重新鉴定程序应加以规定,重新鉴定的记录应保存。

12.4.3 重新鉴定的数据根据文件化的程序中可接受的标准评审。保持重新鉴定数据的评审记录,以及当不满足可接受标准时采取的纠正和纠正措施。

12.5 变更评估

12.5.1 辐照装置的任何可能引起剂量或剂量分布的变更应得到评估。如果变更会导致剂量和/或剂量分布的变化,则应重复做部分或全部的安装鉴定、运行鉴定和/或性能鉴定(见 9.1、9.2 或 9.3)。应记录评估的结果和评估的依据。

12.5.2 应评估产品、产品包装以及产品装载模式的变更对于灭菌过程适合性的影响,应根据变更的特性识别并实施必需进行的过程定义或性能鉴定,应记录评估的结果和评估的依据(见 4.1.2)。

附 录 A
(资料性附录)
指 南

注 1: 本附录中所列出的指南不能作为评估遵守本部分的清单,指南的目的是通过提供解释和用于实现特定要求的可接受的方法,从而有助于获得一个对本部分的一致理解和执行。可以使用本指南之外的其他方法,但是应证明所选方法的使用是有效遵守本部分的。

注 2: 为便于检索,附录中的编号与标准中相应部分的编号一致。

A.1 范围

A.1.1 无指南提供。

A.1.2 无指南提供。

A.1.2.1 无指南提供。

A.1.2.2 对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制,必须有效执行已被定义并文件化的程序。此类程序通常被认为是质量管理体系的要素。通过标准化地参考医疗器械质量管理体系标准 YY/T 0287—2003,本部分识别并规定了质量管理体系的要素,这些要素对于灭菌过程的有效控制是必要的。本部分既不要求执行符合 YY/T 0287—2003 的完整的质量管理体系,也不要求第三方机构评估本部分规定的质量管理体系的要素。应当注意在某些国家和地区现存的医疗器械制造的质量管理体系及第三方机构对此类体系的评估的法规要求。

A.1.2.3 因为已很好地建立了灭菌效果和辐照剂量之间的关系,因此在辐射灭菌确认和过程监测中不推荐使用生物指示物。

A.1.2.4 无指南提供。

A.1.2.5 无指南提供。

A.2 规范性引用文件

规范性引用文件给出的要求是本部分的要求,但引用程度仅在于本部分的引用部分;引用部分可能是整个标准或仅限于特定条款。

A.3 术语和定义

无指南提供。

A.4 质量管理体系要素

见 A.1.2.2。

A.4.1 文件

YY/T 0287—2003 中 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录的控制要求。在 YY/T 0287—2003 中,文件的要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生、控制。

A.4.2 管理职责

YY/T 0287—2003 中 5.5 规定了责任和权利方面的要求,人力资源方面的要求见 YY/T 0287—2003 中 6.2。

YY/T 0287—2003 中,管理职责的要求涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权利和沟通,以及管理评审。

灭菌过程的开发、确认和常规控制可以包括许多独立的参与方,每个独立的参与方负责某些要素。本部分要求定义承担特定职责的参与方,同时要求这些定义形成文件。权利和职责的定义要在参与方的质量管理体系中形成文件。要求承担本部分规定要素职责的参与方指派这些要素给有能力胜任的人员,这些人员的能力通过合适的培训与获得相应资格予以证明。

辐照灭菌包括两个主要参与方;原始制造商和辐照运营商。辐照运营商可以是提供灭菌服务的专业供应商,也可以是拥有辐照装置的原始制造商。在这种情况下,原始制造商和辐照运营商有互相独立的质量管理体系并且在合同或技术协议中定义了各自的权利和职责。原始制造商和辐照运行商的主要职责,划分如下:

- a) 原始制造商:
 - 建立灭菌剂量;
 - 开发产品族;
 - 建立最大可接受剂量;
 - 性能鉴定;
 - 控制制造过程,包括满足提交给辐照运营商的产品的规范,即产品密度、位置摆放、尺寸;
 - 提交给辐照运营商的规范的修改;
 - 产品的变更控制,包括影响加工类别的产品相关变量的评审;
 - 灭菌前,产品“无菌”标识的控制;
 - 产品放行。
- b) 辐照运营商:
 - 安装鉴定;
 - 运行鉴定;
 - 控制辐照过程;
 - 辐照装置的变更控制;
 - 辐射剂量证明书;
 - 开发加工类别。

A.4.3 产品实现

注: YY/T 0287—2003 中,产品实现的要求涉及产品生命周期,包括顾客要求的确定、设计和开发、采购、生产控制和监测与测量设备的校准。

A.4.3.1 采购要求见 YY/T 0287—2003 中 7.4。特别需要注意的是 YY/T 0287—2003 中用于采购产品确认的条款 7.4.3 适用于来自组织之外的一切产品和服务。

A.4.3.2 识别和可追溯性方面的要求见 YY/T 0287—2003 中 7.5.3。

A.4.3.3 监测和测量设备校准的要求见 YY/T 0287—2003 中 7.6。

A.4.3.4 辐射灭菌剂量测定指南见 GB/T 18280.3。

A.4.4 测量、分析和改进——不合格产品的控制

不合格品控制程序和纠正措施程序分别见 YY/T 0287—2003 中 8.3 和 8.5.2。

在 YY/T 0287—2003 中,测量、分析和改进的要求涉及过程监测、不合格品控制、数据分析和改进(包括纠正措施和预防措施)。

A.5 灭菌因子的特征描述

A.5.1 灭菌因子

对于超出特定能量水平的电子或 X 射线,应对已辐照产品中诱发放射性的潜在可能性进行评估,评估应基于现有的文献及感生放射性的测量和/或感生放射性的模拟计算。

使用试验和理论兼顾的处理方法进行评估的例子,如:Grégoire *et al.* [21]。它的研究报告给出了许多医疗器械所用的材料的感生放射性的测量计算值,这些材料经过 7.5MeV 的电子束转化产生的 X 射线的辐射,剂量高达 50 kGy。这些材料是:

- a) 基本不产生放射性的材料(非金属的碳氢化合物为材质的材料,如聚乙烯和聚苯乙烯);
- b) 可能产生可测量的且低水平放射性的材料(如不锈钢和黄铜);
- c) 应对可能产生较高水平的放射性的材料(如钽)进行详细评估。

对于以上所列材料之外的其他材料(如银和金),也要根据它们产生放射性的可能性进行详细的评估。

A.5.2 灭菌有效性

无指南提供。

A.5.3 材料影响

无指南提供。

A.5.4 对环境的考虑

环境管理体系的原则适用于辐射灭菌过程。GB/T 24001 提供了一个环境管理体系的标准。GB/T 24040 提供了设计产品周期评估研究的指南。评估应包括即将被辐照的材料是否有可爆或易燃的性质。

A.6 过程和设备的特征描述

注:本活动的目的是定义用于灭菌过程和灭菌过程操作中的仪器设备。

A.6.1 无指南提供。

A.6.2 无指南提供。

A.7 产品定义

注:产品定义的目的是定义即将被灭菌的产品以及确定灭菌前产品的微生物质量。

A.7.1 无指南提供。

A.7.2 无指南提供。

A.7.3 目的是保证生物负载的稳定且低水平,同时考虑原材料的性质、产品包装及灭菌前的程序。该目的一般通过在医疗器械制造过程中执行符合 YY/T 0287—2003 要求的质量管理体系来实现。

A.7.4 见 GB 18280.2—2015 第 4 章。

A.7.5 一个加工类别里所包含产品的评估准则是辐射灭菌方式所特有的,此准则不适用于其他灭菌方

法(例如环氧乙烷和蒸汽灭菌)。

对于 γ 射线或X射线辐照装置,产品的常规加工是在包含许多辐照容器的辐照装置中进行的。在运行鉴定(OQ)的剂量分布测试期间,应确定临近辐照容器中的产品对剂量的影响,并可提供可同时进行辐照的产品信息。此剂量分布测试信息也用于评估一个加工类别里所包含的产品,使辐照运营者可安排产品的辐射加工。

对于 γ 射线和X射线装置,评估一个加工类别里所包含的产品的两个主要标准是拥有相似的剂量要求(灭菌剂量和最大可接受剂量)和相似的剂量吸收特性(如密度和装载模式)。通常,一个加工类别里所包含的产品是基于在相同的定时器设定值下加工产品的能力,同时按此定时器设定值辐射的产品的剂量不超出加工类别中产品的剂量限值。如果没有执行运行鉴定的剂量场分布测试以确定一个加工类别里所包含的产品的范围,那么包含于加工类别里的每类产品都应进行剂量场分布测试。

电子束辐照装置相比于 γ 射线和X射线辐照装置来讲,在性能鉴定中需要做更多单独的产品剂量分布测试。当然,为减少剂量分布测试的数量,产品可合并加工类别。只有当产品、包装和辐照容器中产品的装置模式致使产品能在相同的过程参数条件下加工,并且不超出加工类别里的产品规定的剂量限值的情况下,才可将产品归入同一加工类别。应考虑产品在辐照容器中的数量、分布和位置摆放,以及质量的密度和分布。

对产品相关变量的修改会影响产品剂量和加工规范,并能改变加工种类里的产品组成;当作出修改时应定义新的加工类别。这些产品相关的变量包括:

- a) 纸箱的尺寸;
- b) 含产品的纸箱的重量;
- c) 产品在纸箱内的摆放位置;
- d) 每个纸箱中产品项目的数量;
- e) 灭菌剂量;
- f) 最大可接受剂量。

A.7.6 加工类别的评审周期通常是一年。

A.8 过程定义

注:过程定义的目的是建立应用于规定产品灭菌过程的最大可接受剂量和灭菌剂量(见第7章)。

A.8.1 建立最大可接受剂量

A.8.1.1 在规定的产品生命周期内的质量、安全和性能的保证首先应从选择合适的材料开始(见AAMI TIR 17^[16])。通常,在设计材料测试计划时,以下的变量应被评估:

- 原材料;
- 制造过程;
- 辐射剂量;
- 辐射类型;
- 辐照后的储存情况。

测试计划应包括功能性评估和包括生物安全性(ISO 10993-1)在内的安全性评估,同时测试计划应按照特定的可接受标准采用合适的测试进行。

从测试计划中获得的剂量用于确定产品的最大可接受剂量。

测试计划中应包括一个进一步的必要措施以获得支持性证据,该证据表明产品在其规定的生命周期内满足产品的可接受标准。采用加速老化试验比真实老化试验更快获得此类信息。辐射对产品的不

利影响在较高温度的情况下发展的更快,同时,也可制定将加速老化中热感应变化和真实老化中热感应变化相联系的建议(见 AAMI TIR 17^[16])。当然,加速老化试验不能代替真实老化试验。

更多有关剂量测量方面的指南见 GB/T 18280.3—2015 中第 6 章。

A.8.1.2 辐射灭菌剂量测量方面的指南由 GB/T 18280.3 中给出。

A.8.2 建立灭菌剂量

A.8.2.1 见 GB 18280.2—2015。

A.8.2.2 关于 8.2.2 a),为采用此方法建立灭菌剂量,以下方法适用:

- 1) 组成生物负载的微生物数量和抗力的信息可用于建立平均生物负载大于或等于 0.1 的产品的灭菌剂量(见 GB 18280.2—2015 中第 7 章);
- 2) 组成生物负载的微生物抗力的信息可用于建立任何具有平均生物负载的产品的灭菌剂量(见 GB 18280.2—2015 中第 8 章)。

关于 8.2.2 b),在 GB 18280.2—2015 第 9 章中,描述了证实灭菌剂量为 25 kGy 适用于平均生物负载小于或等于 1 000 的产品,或证实灭菌剂量为 15 kGy 适用于平均生物负载小于或等于 1.5 的产品。

A.8.2.3 无指南提供。

A.8.3 规定最大可接受剂量和灭菌剂量

无指南提供。

A.8.4 最大可接受剂量、验证剂量和灭菌剂量在不同辐射源之间的转换

A.8.4.1 最大可接受剂量的转换

最大可接受剂量在与最初建立此剂量的辐射源不同的辐射源上的有效性的评估应考虑辐照时的剂量率与产品温度。剂量率越高则产品的有害影响越低。在低剂量率情况下(γ 射线或 X 射线)鉴定的产品需要最低限度的鉴定以证明材料在高剂量率情况(电子束)下的兼容性。相反,适合高剂量率情况的材料在应用于低剂量率情况时可能要求更多的鉴定。

如果剂量率和产品温度相当,那么在同类型辐射源之间的转换是合适的。

A.8.4.2 验证剂量或者灭菌剂量的转换

A.8.4.2.1 在剂量率差异很大的辐射源之间进行验证剂量和灭菌剂量的转换时,应考虑不同的剂量率能提供不同的灭菌效果。灭菌有效性不受剂量率变更的影响的证明为转换的许可提供必要的的数据。

A.8.4.2.2 试验证据表明,当辐照不含有液态水的产品时,灭菌有效性与源的运行条件是互相独立的;因此允许转换。

关于 8.4.2.2 b),不同辐射源间的转换应考虑剂量率的差异,剂量率能改变灭菌有效性。转换不会改变灭菌有效性的比较证明可以通过在考虑进行转换的辐射源上执行成功的验证剂量试验完成,验证剂量试验见 GB 18280.2—2015。

A.8.4.2.3 现有的试验证据表明,当辐照含有液态水的产品时,灭菌有效性会受到辐射源运行特性的影响,因此转换受此因素的制约。转换不会改变灭菌有效性的证明可以通过在考虑进行转换的辐射源上执行成功的验证剂量试验完成,验证剂量试验见 GB 18280.2—2015。

A.9 确认

注 1:本部分中确认至少包括三个主要要素:安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

注2：对于仪器的主要安装条款或新条款，常见的做法是首先确定和记录用户的要求。当潜在的设备供应商得到确认，设备的说明书和设备布置图将根据用户要求进行正式评审，并解决两者之间的不一致。此过程为设计鉴定。本部分不规定设计鉴定的要求。

A.9.1 安装鉴定

安装鉴定用来证明灭菌设备和任何辅助的设施已经按照技术规范提供并安装。

安装鉴定以描述设计和安装要求的文件开始(见 A.9 的注 2)。安装鉴定应当基于书面要求，应根据这些书面要求评估建筑和装置。安装鉴定文件应包括所有建筑材料的图纸和详细资料、设备的尺寸和公差、支持性服务以及动力供应。

安装鉴定应在设备的运行鉴定之前完成。

在 GB 18280—2000 之前运行的辐照设施，可能没有关于辐照装置变更的数据。不要求此类数据的回溯工作。

A.9.2 运行鉴定

见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量指南。

A.9.3 性能鉴定

性能鉴定是确认的一个步骤，是用已定义的产品来证明设备按照预定的标准且在规定的剂量范围内持续运行的能力，从而使产品满足规定的灭菌要求，见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量指南。

关于 9.3.2 b)，在电子束加工中包装内产品的位置摆放是很重要的。此外，当密度会影响剂量分布时，位置摆放在 γ 射线和 X 射线加工中也很重要(例如液体容器或金属的髋关节植入物)。

关于 9.3.2 c)，如果在辐照容器中使用保护产品的系统，使用材料的描述及保护方法应包含在过程规范之中。

A.9.4 确认的评审和批准

本活动包括评审与文件化确认数据以证实灭菌过程的可接受性并开发和批准过程规范。

A.10 常规监测和控制

注：常规监测和控制的目的是证明经过确认的、规定的灭菌过程已经实施到产品上。

A.10.1 无指南提供。

A.10.2 YY/T 0287—2003 规定了产品处理和保存的要求。

A.10.3 当隔离产品时，应考虑以下方面：

- a) 产品之间的物理间隔；
- b) 可靠的库存控制系统的使用；
- c) 标签和/或标记的使用应是程序的一部分。

A.10.4 无指南提供。

A.10.5 如果产品能在辐照容器中移动并且因为这种移动而影响剂量分布，那么产品应被固定，应利用包装材料防止产品在加工过程中不适当的移动。

A.10.6 对来自过程参数监测的评审和对常规剂量测量结果的评审，用来确保产品已经按照过程规范加工了。如果适当的话，评审也应当包括当测量的结果超出了规定的范围时将采取的措施。

对于测量结果超出规定范围时，在下列情况下，描述措施的程序应被文件化和执行，如，二次加工、检查超出读数的可靠性、产品报废、进一步加工的需要。

电子束辐照装置的特征不同,进而对其监测的方式也不同。运行参数的监测与常规剂量测量的执行对确保灭菌剂量实施到产品上的相对贡献必然随着辐照装置的不同而不同。

辐照运营商应设计包括运行参数的监测和常规剂量测量的执行的监测程序,此程序可确保灭菌过程的恰当执行。

A.10.7 见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量测量的指南。

A.10.8 无指南提供。

A.10.9 无指南提供。

A.10.10 对过程参数的监测和常规剂量测量的结果的评审用来确保产品已经按照规范加工了。如果适当的话,评审也应当包括过程中断时将采取的措施。

一旦发生偏离正常运行条件(比如动力损失、不正确的传输移动)的情况,应使过程立即中断并自动安全贮存源。过程中断的原因和持续时间应被记录,且重新启动的程序应被文件化并执行。

在辐照装置或传输系统失效的情况下,应执行文件化的程序确保对已经吸收了灭菌剂量的产品实施相关措施和不超过产品的最大可接受剂量。

对于发生在不支持微生物生长的产品之上的过程中断,在辐照装置中的产品未被移动的情况下,通常不必采取措施。不过,应文件化和评审此类过程中断以确保剂量测量是有效的。

对于发生在支持微生物生长的产品之上的过程中断,应在过程规范中说明:

——制造完成和完成灭菌加工之间最大的时间间隔;

——在此时间间隔期间的储存条件和涉及的运输的条件。

应选择最大的时间间隔和条件以确保产品的微生物质量是在合适的水平,不会危及产品无菌。如果过程中断发生在灭菌期间并且这个中断使灭菌完成的时间超出规定时间,应确定这种情况对产品微生物质量的影响,同时应采取适当措施,此类措施包括产品报废。

如果发生过程偏离现象并导致剂量低于要求的剂量,如果以下条件同时成立,则可以补足产品的剂量不足部分:

a) 已经考虑了产品支持微生物生长的能力;

b) 按照上述方式实施剂量能保证达到最小剂量又不超过最大可接受剂量。

更多指南见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量的指南。

A.10.11 无指南提供。

A.11 灭菌产品的放行

无指南提供。

A.12 过程有效性的保持

A.12.1 持续有效性的证明

A.12.1.1 总则

为了使灭菌剂量保持有效,产品必须在受控的条件下制造,保持微生物数量和种类稳定的生物负载。为证明灭菌剂量的持续有效,灭菌剂量审核按照预定的时间周期执行。

基于如下方面规定最大时间间隔:

a) 从使用剂量设定方法中得到的经验;

b) 探测制造过程和材料的变更的需要,和与寻找此种变更的频率相关的对风险接受度的一致意见的需要;

- c) 制造环境或材料的微生物质量的季节性变化或其他变化的潜在可能性；
- d) 一般可接受的灭菌过程的再确认的频率。

A.12.1.2 生物负载确定的频率

- A.12.1.2.1 无指南提供。
- A.12.1.2.2 无指南提供。
- A.12.1.2.3 无指南提供。
- A.12.1.2.4 无指南提供。

A.12.1.2.5 规定生物负载限值的目的是证明灭菌剂量的持续有效性,应根据超出实现规定的无菌要求的限值的结果规定生物负载限值。为其他目的而设定生物负载限值的信息见 ISO 11737-1。

A.12.1.3 灭菌剂量审核的频率

A.12.1.3.1 指南如下:

- a) 通常,探测生物负载的季节性变化的时间间隔为 3 个月。在受控条件下制造的产品可能不会显示生物负载的季节性变化。如果能够证明,在微生物的数量和种类方面,生物负载没有季节性变化的,则可以考虑减少剂量审核的频率。此考虑必须包括 12.1.3 中规定的加工和监测方面的内容。要注意的是,所有的方面都必须经过考虑,但不是所有方面都需要提供确定的结果或具有同等权重(即同样重要)。
- b) 无指南提供。

A.12.1.3.2 当获得产品及其制造的经验后,增加执行灭菌剂量审核的时间间隔,如下:最初时间间隔为三个月,接下来的时间间隔为 6 个月,最终时间间隔为 12 个月。

应该认识到,随着时间的推移,执行灭菌剂量审核频率的减少,会导致探测制造过程的变化能力的减弱。因此,在进行减少灭菌剂量审核频率前,应考虑到频率减少的影响。

- A.12.1.3.3 无指南提供。
- A.12.1.3.4 无指南提供。
- A.12.1.3.5 无指南提供。

A.12.2 重新校准

无指南提供。

A.12.3 设备维护

在维护记录评审期间,必要时,应根据了解到的设备情况来修订维护计划和程序。

A.12.4 设备的重新鉴定

应选取辐照装置重新鉴定的时间间隔,从而保证辐照装置按照规范持续运作。对于 γ 辐照装置,重新鉴定与源的补给有关。对于电子束和 X 射线辐照装置,每年执行一次重新鉴定,对于重新鉴定的某些特殊部分,此时间间隔会更短些。如果重新鉴定测量显示辐照装置的安装鉴定(IQ)和/或运行鉴定(OQ)的状况已经改变,则需重做性能鉴定(PQ)。

A.12.5 变更的评估

A.12.5.1 对于 γ 辐照装置,变更后应执行运行鉴定的实例包括:

- 补充源;
- 源的几何排布和位置的变更;

- 传输装置的变更；
- 产品路径的变更；
- 辐照容器的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.1)。

表 A.1 γ 辐照装置变更鉴定的指南

| 辐照装置变更 | 安装鉴定 | 运行鉴定 | | | |
|---------------------|-----------|------|----------|------------|---------------------|
| | 安装测试和设备文件 | 设备测试 | 设备校准 | 辐照装置剂量分布测试 | 剂量分布测试的类型 |
| 放射源的增加、移动或重新排布 | √ | | | √ | 达到设计限值的均匀材料 |
| 装载载体/辐照容器再设计 | √ | √ | | √ | 达到设计限值的均匀材料 |
| 在辐照室内移动或重新设置悬挂传输系统 | √ | √ | | √ | 达到设计限值的均匀材料 |
| 移动或重新设置关键产品路径内的停止单元 | √ | √ | | √ | 达到设计限值的均匀材料 |
| 移动或重新设置关键产品路径外的停止单元 | √ | √ | | | |
| 更换源链(钢丝绳) | √ | √ | | | |
| 源的驱动系统的重新设计 | √ | | | √ | 附加剂量 |
| 影响产品和源之间的距离的重新设计 | √ | √ | | √ | 达到设计限值的均匀材料 附加剂量 |
| 源架系统的重新设计 | √ | √ | | √ | 达到设计限值的均匀材料 附加剂量 |
| 辐照装置周期定时器类型的变更 | √ | √ | √ | | |
| 辐照装置辐射安全监测设备类型的变更 | √ | √ | √ | | |
| 辐照装置贮源水井监测设备类型的变更 | √ | √ | √ 如适用 | | |

注 1: 不伴随改变源的几何排布的放射源添加可以只执行部分的均匀材料剂量分布测试研究,以证实数学建模的结果或更改目标。然而,伴随改变源的几何排布的放射源添加则要重做全部的均匀材料剂量分布测试及一些辅助研究,诸如中间装载或部分装载。

注 2: 取决于设备测试的结果(如:源位置的验证),在源链替换之后,可能需要进行辐照装置剂量分布测试。

注 3: 运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。

对于电子束辐照装置,当对辐照装置进行变更且变更影响到装置性能时,应进行运行鉴定。此类变更实例包括:

- 传输装置的变更;
- 辐照容器最大设计尺寸的增加;
- 扫描磁铁的修理和替换;
- 偏转磁铁的修理和替换;
- 平行光束磁铁的修理和替换;
- 辐照装置中造成散射效应的元件的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.2)。例如,辐照容器最大设计尺寸的增加要求完全的重新鉴定,然而传输装置的部分替换只要求证实传输装置的正确运行。

表 A.2 电子束辐照装置变更鉴定的指南

| 辐照装置变更 | 安装鉴定 | | 运行鉴定 | | |
|---------------------|-----------|------|------|------------|----------------------------|
| | 安装测试和设备文件 | 设备测试 | 设备校准 | 辐照装置剂量分布测试 | 剂量分布测试的类型 |
| 加速器的校正 | √ | | | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |
| 控制或调焦磁铁系统 | √ | | | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |
| 偏转磁铁系统 | √ | | √ | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |
| 射束电流监测系统 | √ | | √ | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 |
| 扫描磁铁系统 | √ | | √ | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度 |
| 传输装置速度的监测和/或控制线路 | √ | | √ | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 过程中断测试 |
| 传输装置系统的发动机、传送带和传动装置 | √ | √ | | | |

注:运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。

对于 X 射线辐照装置,当对辐照装置进行变更且变更影响到装置性能时,应进行运行鉴定。此类变更实例包括:

- 传输装置的变更;
- 辐照容器最大设计尺寸的增加;
- 扫描磁铁的修理和替换;
- 偏转磁铁的修理和替换;
- 平行光束磁铁的修理和替换;
- 辐照装置中造成散射效应的元件的变更;
- X 射线靶的变更。

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和范围(见表 A.3)。例如,辐照容器最大设计尺寸的增加需要完全的重新鉴定,然而传输装置的部分更换只要求证实传输装置的正常运行。

表 A.3 X 射线辐照装置变更鉴定的指南

| 辐照装置变更 | 安装鉴定 | | 运行鉴定 | | |
|--------|-----------|------|------|------------|----------------------------|
| | 安装测试和设备文件 | 设备测试 | 设备校准 | 辐照装置剂量分布测试 | 剂量分布测试的类型 |
| 加速器的校正 | √ | | | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |

表 A.3 (续)

| 辐照装置变更 | 安装鉴定 | 运行鉴定 | | | |
|---------------------|-----------|------|------|------------|---|
| | 安装测试和设备文件 | 设备测试 | 设备校准 | 辐照装置剂量分布测试 | 剂量分布测试的类型 |
| 控制或调焦磁铁系统 | √ | | | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |
| 偏转磁铁系统 | √ | | √ | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度和电子束行进方向的深度剂量 |
| 射束电流监测系统 | √ | | √ | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 |
| 扫描磁铁系统 | √ | | √ | √ | 电子束扫描方向的扫描均匀度 |
| 传输装置速度的监测和/或控制线路 | √ | | √ | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 过程中断测试 |
| 传输装置系统的发动机、传送带和传动装置 | √ | √ | | | |
| 装载载体/辐照容器再设计 | √ | √ | | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量 |
| 在辐照室内移动或重新设置传输系统 | √ | √ | | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量 |
| 影响产品和源之间的距离的重新设计 | √ | √ | | √ | 产品行进方向的扫描均匀度 电子束扫描方向的扫描均匀度 产品行进方向的深度剂量 |
| 辐照装置辐射安全监测设备类型的变更 | √ | √ | √ | | |
| X射线靶的更换,重新设计或重新校正 | √ | √ | | √ | 电子束扫描方向和电子束行进方向的扫描均匀度 产品行进方向的扫描均匀度 电子束行进方向的深度剂量 |

注：运行鉴定剂量分布测试的结果可能导致重新进行性能鉴定。

A.12.5.2 无指南提供。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语
- [2] GB/T 19001—2008 质量管理体系 要求
- [3] GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
- [4] GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南
- [5] GB/T 24001—2004 环境管理体系 要求及使用指南
- [6] GB/T 24040—2008 环境管理 生命周期评价 原则与框架
- [7] ISO 10993-1:2003 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing
- [8] ISO/TS 11139:2006 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [9] ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- [10] ISO 11607-2 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- [11] International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed., 1993 Geneva (1993)
- [12] ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management
- [13] ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [14] ISO 22442-3 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy TSE agents
- [15] EN 556-1:2001, Sterilization of Medical Devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [16] AAMI TIR17:1997, Radiation sterilization—Material qualification
- [17] ANSI/AAMI ST67:2003, Sterilization of Medical Devices—Requirements for Products Labeled “Sterile”
- [18] ANSI/HGB N43.10-2001, Safe Design and Use of Panoramic, Wet Source Storage Gamma Irradiators (Category IV) and Dry Source Storage Gamma Irradiators (Category II), Health Physics Society, McLean, VA, 2001.
- [19] IAEA Safety Series No. 107, Radiation Safety of Gamma and Electron Irradiation Facilities, Vienna, 1992.
- [20] Global Harmonization Task Force (GHTF)—Study Group 1 (SG1), Document N029R16: 2005—Information Document concerning the definition of the term “Medical Device”.
- [21] GRÉGOIRE, O., CLELAND, M.R., MITTENDORFER, J., VANDER DONCKT, M. and MEISSNER, J. Radiological safety of medical devices sterilized with X-rays at 7.5 MeV, Radiation Physics and Chemistry 67, Issue 2, June 2003, pp. 149-167.
-

严禁复制

中华人民共和国
国家标准
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

GB 18280.1—2015/ISO 11137-1:2006

*

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.gb168.cn

服务热线: 400-168-0010

010-68522006

2016年2月第一版

*

书号: 155066·1-51339

版权专有 侵权必究



GB 18280.1-2015



中华人民共和国国家标准

GB 18280.2—2015/ISO 11137-2:2006
部分代替 GB 18280—2000

医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量

Sterilization of health care products—Radiation—
Part 2: Establishing the sterilization dose

(ISO 11137-2:2006, IDT)

2015-12-31 发布

2017-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

目 次

| | |
|--|----|
| 前言 | I |
| 引言 | II |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 缩略语、术语和定义 | 1 |
| 4 剂量设定、剂量证实和灭菌剂量审核中产品族的定义和保持 | 4 |
| 5 建立和验证灭菌剂量中产品的选择和试验 | 6 |
| 6 剂量建立的方法 | 8 |
| 7 方法 1:利用生物负载信息设定剂量 | 8 |
| 8 方法 2:从增量剂量试验中得到的阳性分数的信息确定外推因子的剂量设定方法 | 15 |
| 9 VD_{max} 方法——25 kGy 或 15 kGy 作为灭菌剂量的证实 | 21 |
| 10 灭菌剂量审核 | 29 |
| 11 实例 | 35 |
| 参考文献 | 50 |

前 言

GB 18280 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》分为以下部分：

- 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；
- GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量；
- GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南。

本部分为 GB 18280 的第2部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分部分代替 GB 18280—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》，与 GB 18280—2000 相比，本部分由 GB 18280—2000 的附录 B 发展而来，主要技术内容变化如下：

- 增加了产品族的定义；
- 细化了剂量建立的方法，更详细地介绍了方法1和方法2的应用；
- 增加了 VD_{max} 方法。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 11137-2:2006《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量》。

与本部分规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB/T 19973.1—2005 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的估计(ISO 11737-1:1994, IDT)；
- GB/T 19973.2—2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分：确认灭菌过程的无菌试验(ISO 11737-2:1998, IDT)。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：北京市射线应用研究中心、深圳市金鹏源辐照技术有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：胡金慧、鲍矛、徐红蕾、林乃杰、陈强、沈以凌。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB 18280—2000。

引 言

GB 18280 的本部分描述了根据 GB 18280.1—2015 的 8.2 给出的两种途径中的任意一种建立灭菌剂量的方法。这些方法是：

- a) 获得产品特有剂量的设定方法；
- b) 对预先选定的 25 kGy 或 15 kGy 做剂量证实。

本部分描述的设定剂量方法的基础主要是 Tallentire 首次提出的 (Tallentire, 1973^[17]; Tallentire, Dwyer and Ley, 1971^[18]; Tallentire and Khan, 1978^[19])。之后,标准草案形成的剂量设定方法基础经过 AAMI 推荐的 γ 辐射灭菌实践(AAMI 1984, 1991^{[4],[6]})细化后得到发展(Davis et al., 1981^[8]; Davis, Strawderman and Whitby, 1984^[9])。

方法 1 和方法 2 及相关的剂量审核程序中使用的数据来源于自然状态下存在于产品上的微生物群体。方法基于微生物群体失活的概率模型。由于生物负载由不同微生物种组成,概率模型设定了每一种微生物的单独 D_{10} 值。在模型中,当用给定的剂量辐射后,一件产品中有一个残存微生物的概率是由辐照前产品中微生物初始的数量和 D_{10} 值决定的。方法包括用低于灭菌剂量辐射产品后,对产品做无菌试验。试验的结果用于预测达到预定的无菌保证水平所需要的剂量。

在实施设定剂量试验中,方法 1 和方法 2 也可以用于证实 25 kGy 能够达到 10^{-6} 的无菌保证水平。证实 25 kGy 的方法,即: VD_{max} 的方法是由 Kowalski and Tallentire (1999)^[14]发展的。之后,对基本原理做了评估,包括应用计算机演示,为这个方法奠定了很好的基础(Kowalski, Aoshuang and Tallentire, 2000^[13]),现场试验证明了 VD_{max} 方法用于各种方法生产和组装出来的产品的灭菌都是有效的(Kowalski et al., 2002^[16])。

使用 VD_{max} 方法证实 25 kGy 作为灭菌剂量的标准程序曾经发表在 AAMI 的技术报告“医疗保健产品的灭菌 辐射 证实 25 kGy 作为灭菌剂量 VD_{max} 方法”(AAMI TIR27:2001)^[5],这个文件阐述了 VD_{max} 方法的主要原理。 VD_{max} 基于剂量设定方法 1,因此具有较高的安全性。 VD_{max} 类似于剂量设定方法 1,包括了用低于灭菌剂量的剂量辐射产品后,对产品作无菌检查。试验的结果用于证实 25 kGy 能够达到 10^{-6} 无菌保证水平。

为了表示 VD_{max} 方法预证实的剂量,将以 kGy 为单位的剂量值写在 VD_{max} 的右上角。证实 25 kGy, 表示为 VD_{max}^{25} 。

同样,证实 15 kGy 表示为 VD_{max}^{15} 。 VD_{max}^{15} 试验程序的使用限于平均生物负载 ≤ 1.5 的产品,其他与 VD_{max}^{25} 相同。检测的结果用于证实 15 kGy 能够使产品达到 10^{-6} 的无菌保证水平。

本部分也描述了依据 GB 18280.1—2015 的第 12 章实施的剂量审核的方法。建立灭菌剂量之后,灭菌剂量审核是例行的常规程序,以保证灭菌剂量持续能够达到需要的无菌保证水平。

医疗保健产品灭菌 辐射

第 2 部分：建立灭菌剂量

1 范围

GB 18280 的本部分规定了用于满足无菌特殊要求的最小剂量的设定方法和证实 25 kGy 或 15 kGy 作为能达到 10^{-6} 无菌保证水平 (SAL) 的灭菌剂量的方法。本部分还规定了剂量审核的方法, 以便证明灭菌剂量持续有效。

本部分定义了用于剂量建立和剂量审核的产品族。

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 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 (ISO 11137-1:2006, IDT)

ISO 11737-1 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估计 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of microorganisms on products)

ISO 11737-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 2 部分: 确认灭菌过程的无菌试验 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process)

3 缩略语、术语和定义

GB 18280.1—2015 界定的及以下缩略语、术语和定义适用于本文件。

3.1 缩略语

3.1.1

A

调整中值 ffp 向下到 FFP 的剂量。

3.1.2

CD*

在方法 2 的验证剂量试验中, 从 100 个产品单元的无菌试验中获得的阳性数。

3.1.3

d*

从给定的生产批中抽取产品单元, 做增量剂量试验, 从试验得到的剂量。

3.1.4

D*

对供试产品达到 10^{-2} SAL 的最初估计剂量。

注：一般这个值是给定产品 $3d^*$ 值的中值。

3.1.5

D^{}**

供试产品试验达到 10^{-2} SAL 最终估计剂量, 这个剂量用于计算灭菌剂量。

3.1.6

DD^*

方法 2 的验证剂量试验中得到的剂量。

3.1.7

DS

经过 DD^* 辐射后, 产品中存在的微生物的估计 D_{10} 值。

3.1.8

D 值 D value

D_{10} 值 D_{10} value

在规定的条件下, 杀灭 90% 的数量的微生物所需要的剂量或时间。

[ISO/TS 11139:2006]

注: 在本部分中, D_{10} 值仅用于剂量, 不用于时间。

3.1.9

首次阳性分数剂量 first fraction positive dose

ffp

用增量剂量系列辐射从给定的产品批中抽出的产品单元, 经过辐射后 20 个产品单元中至少有一个无菌试验为阴性的最低剂量。

3.1.10

首次阳性分数剂量 First Fraction Positive dose

FFP

使 20 个无菌试验中 19 个为阳性的剂量, 通过从 3 ffp 的中值减去 A 计算得到。

3.1.11

首次无阳性的剂量 First No Positive dose

FNP

10^{-2} SAL 的估计剂量, 用于计算 DS 。

3.1.12

VD_{max}^{15}

对于给定的生物负载的最大验证剂量, 使用 15 kGy 可以达到 10^{-6} SAL。

3.1.13

VD_{max}^{25}

对于给定的生物负载的最大验证剂量, 使用 25 kGy 可以达到 10^{-6} SAL。

3.2 术语和定义

3.2.1

批 batch

期望在特征和质量上一致, 并在某一确定的制造周期中生产出的规定量的产品。

[ISO/TS 11139:2006]

3.2.2

生物负载 bioburden

一件产品和/或无菌屏障系统上和/或其中活微生物的总数。

[ISO/TS 11139:2006]

3.2.3

假阳性 false positive

试验结果的混浊被解释为产品或产品份额有微生物生长,而微生物生长是由于外来微生物的污染所致或混浊是由于产品或产品份额和试验用培养基互相影响的结果。

3.2.4

阳性分数 fraction positive

以无菌试验的阳性数作分子,以试验数作分母的商。

3.2.5

增量剂量 incremental dose

一系列用于辐射数个产品或其份额的剂量,在剂量设定方法中,用于获得或证实灭菌剂量。

3.2.6

无菌阴性试验 negative test of sterility

在无菌试验中,产品或产品份额经培养后不能检查到微生物的生长。

3.2.7

包装系统 packaging system

无菌屏障系统和保护性包装的结合。

[ISO/TS 11139:2006]

3.2.8

无菌阳性试验 positive test of sterility

在无菌试验中,产品或产品份额经培养后能检查到微生物的生长。

3.2.9

样品份额 sample item portion; SIP

对被检测的单元医疗保健产品所规定的份额。

3.2.10

无菌屏障系统 sterile barrier system

为了产品在使用时处于无菌状态而使用的防止微生物进入产品的最小包装。

3.2.11

无菌保证水平 sterility assurance level; SAL

灭菌后单元产品上存在一个活微生物的概率。

注: SAL 表示一个量值,一般是 10^{-6} 或 10^{-3} ,尽管 10^{-6} 较 10^{-3} 小,但提供的保障大于 10^{-3} 。

3.2.12

灭菌剂量审核 sterilization dose audit

证实已建立的灭菌剂量的适合性的活动。

3.2.13

验证剂量 verification dose

在建立灭菌剂量中,能够达到预定 $SAL \geq 10^{-2}$ 的灭菌剂量。

4 剂量设定、剂量证实和灭菌剂量审核中产品族的定义和保持

4.1 总则

建立灭菌剂量和实施灭菌剂量审核是过程定义(见 GB 18280.1—2015 第 8 章)和过程有效性保持的一部分活动(见 GB 18280.1—2015 第 12 章)。为了这些活动,将产品划分产品族,划分产品族主要根据产品中或产品内存在的微生物数量和类型(生物负载)。微生物的类型反映其对辐射的抗力。划分产品族时并不考虑产品的密度和产品在包装系统中的装载模式,因为这些因素并不影响生物负载。

在建立灭菌剂量和灭菌剂量审核中使用产品族,在生产过程中,发现影响辐射有效性的意外变化的能力降低的风险很重要。而且,使用单一产品代表产品族可能不能发现产品族中其他成员发生的变化。应评估对产品族中其他成员的变化发现能力降低的风险,并在灭菌过程开始前,应制定并实施维持产品族的计划。

注:见 YY/T 0316 与风险管理相关的指南。

4.2 产品族的划分

4.2.1 划分产品族的标准应文件化。根据这些标准评审产品并考虑潜在的产品族成员间的类似性。应考虑产品的变化中可能影响生物负载的变化,包括但不限于以下因素:

- a) 原料的性质和来源,如果原料来源不止一个地方,还包括其造成的影响;
- b) 产品的构成;
- c) 产品的设计和尺寸;
- d) 生产过程;
- e) 生产设备;
- f) 生产环境;
- g) 生产地址。

记录评审和考虑的结果(见 GB 18280.1—2015 中 4.1.2)。

4.2.2 只有在已证明产品相关的变化(见 4.2.1)类似和受控时,该产品才能归于一个产品族中。

4.2.3 只有在产品生物负载的数量和种类相似时,才能归于一个产品族。

4.2.4 产品族中包含在一个地方以上生产的产品时,应证明这种划分是合理的并记录(见 GB 18280.1—2015 中的 4.1.2),应该考虑其对生物负载的作用:

- a) 不同地点之间的地理和(或)气候的差异;
- b) 在生产过程或环境控制中的任何差异;
- c) 原料和辅助材料的来源(例如:水)。

4.3 在验证剂量试验和灭菌剂量审核中对产品族中代表产品的设计

4.3.1 产品族的代表产品

4.3.1.1 产品上生物负载的数量和微生物类型是选择产品族代表产品的依据。

4.3.1.2 产品族可以由以下产品代表:

- a) 主产品(见 4.3.2);或
- b) 等同产品(见 4.3.3);或
- c) 模拟产品(见 4.3.4)。

4.3.1.3 依照 4.3.1.2 确定三种可能的代表产品中的任何一种作为代表产品的评审应是正式的、文件化的。在评审中,应考虑以下问题:

- a) 生物负载中微生物的数量；
- b) 微生物存在的环境；
- c) 产品的尺寸；
- d) 产品的组件数量；
- e) 产品的复杂程度；
- f) 生产过程中的自动化程度；
- g) 生产环境。

4.3.2 主产品

如果评估表明产品族的某个产品的生物挑战大于产品族的其他产品,这个产品可以被认定为主产品。有些情况,有数个产品可以被认定为主产品,在这种情况下,依据 4.3.3,这些产品中的任何一个都可以被定作主产品,代表产品族。

4.3.3 等同产品

如果评估(见 4.3.1.3)表明一个产品族的产品需要同样的灭菌剂量,产品族的产品可以被认为是等同产品。选择代表产品族等同产品的代表即可以是:a)随机的;也可以是 b)根据计划表选择产品族中的不同产品。选择等同产品代表产品族时应考虑产品的生产量和可行性。

4.3.4 模拟产品

在灭菌过程中,当模拟产品较产品族的产品有等同或较大的生物挑战,这个模拟产品可以作为这个产品族的代表。模拟产品的包装方式和包装使用的材料应与实际产品相同。

注:模拟产品并不用于临床,仅用于建立和保持灭菌剂量。

模拟产品可以是:

- a) 与实际产品有相似的材料和尺寸,经过相似加工过程,例如:经过完整生产过程的一件植入物的材料;或
- b) 产品族中产品组件的组合,在使用中不是典型的,例如:含有复合滤器、夹子、活塞的一套软管,这些组件在其他的的产品族的产品中也有。

4.4 产品族的保持

4.4.1 周期性评审

评审应在规定的频度内进行,以确定产品族和代表产品族的产品持续有效。产品和/或过程的评审可能影响到产品族的产品,评审的职责应分派给有能力的人。这样的评审至少每年做一次。评审的结果应根据 GB 18280.1—2015 中 4.1.2 进行记录。

4.4.2 产品和/或生产过程的修改

对产品的修改,例如:原料(性质和来源)、产品设计或组分(包括尺寸)和/或生产过程的修改(例如:设备、环境和场所),都应进行正式的、文件化的变更控制系统评审。这种修改可能改变产品族划分的依据或选择产品族代表产品的依据。重大的变化需要重新划分新的产品族和规定不同的代表产品。

4.4.3 记录

应保存产品族的记录(见 GB 18280.1—2015 中 4.1.2)。

4.5 建立灭菌剂量和灭菌剂量审核失败对产品族的影响

一个产品族在建立灭菌剂量或灭菌剂量审核失败时,应考虑所有的产品族产品受到的影响,后续措施应针对产品族中所有的产品实施。

5 建立和验证灭菌剂量中产品的选择和试验

5.1 产品性质

5.1.1 用于灭菌的产品应由以下组成:

- 在其包装系统中的一个独立的医疗保健产品;
- 包装系统中的一套组件,通过安装组成医疗保健产品,但需要与必要的附件联合使用;
- 在一个包装系统中的数件同样的医疗保健产品;
- 一个器械包包含多种相关联的医疗保健产品。

根据表 1 抽取完成剂量设定和证实所需要的产品单元。

表 1 建立和验证灭菌剂量所需一件产品单元的特性

| 产品类型 | 生物负载评价、验证和/或增量剂量试验所需一件产品 | 原理 |
|---|--------------------------|---|
| 在其包装系统中的一个独立的医疗保健产品 | 单个医疗保健产品 | 独立用于临床实践的每一件医疗保健产品 |
| 一个包装系统中的一套医疗保健产品组件 | 所有组件结合在一起的产品 | 所有组件作为一个产品用于临床实践 |
| 在其包装系统中的数个医疗保健产品 | 包装系统中的单一医疗保健产品 | 每一件医疗保健产品都独立用于临床实践,在其包装系统中的单个医疗保健产品的 SAL 都满足选定的 SAL,加上包装系统,SAL 可能更高一些 |
| 包含多种相关联的医疗保健产品的一个器械包 ^a | 组成器械包的一种类型的医疗保健产品 | 独立用于临床实践的一件医疗保健产品 |
| 注 1: 5.1.1 b)所述产品特征见 5.2 中 SIP 的使用指南。 | | |
| 注 2: 5.1.1 d)所述产品特征见第 4 章中产品族的使用指南。 | | |
| ^a 在灭菌剂量设定中,选择医疗保健产品的最高灭菌剂量为灭菌剂量。 | | |

5.1.2 如果产品需要部分灭菌,灭菌剂量仅根据这部分建立。

示例: 如果产品有标签声明仅流体通道无菌,灭菌剂量仅根据流体通道生物负载检测试验和无菌试验结果确定。

5.2 样品份额(SIP)

5.2.1 对于平均生物负载大于或等于 1.0 的产品,可行时,根据表 1,需检测一件完整的产品(SIP 等于 1.0),如果使用完整的产品不可行时,可选用部分产品作为替代,选择的比例尽可能的大,以便进行实验室操作,尺寸要在实验室能够处理的范围内。

5.2.2 对于平均生物负载等于或小于 0.9 的产品,根据表 1,应检测一件完整的产品(SIP 等于 1.0)。

5.2.3 如果生物负载均匀分布在产品上和/或其中,SIP 可以从产品的任何一部分选择。如果生物负载不均匀分布,随机选择组成 SIP 的部分,这部分成比例地代表了制成产品的每一种材料。如果生物负载分布是已知的,SIP 可以选择对灭菌过程生物负载挑战最苛刻的部分。

SIP 可以根据长度、质量、体积和表面积计算(见表 2 中的例子)。

表 2 SIP 计算的例子

| 产品 SIP 计算的基础 | 产品 |
|--------------|-------------------------|
| 长度 | 管子(直径一致的) |
| 质量 | 粉末 工作服 植入物(可吸收) |
| 体积 | 流体 |
| 表面积 | 植入物(不可吸收) 管子(直径不一致的) |

5.2.4 SIP 的制备和包装应在生物负载变化最小的条件下实施环境控制,只要可能,包装材料应等同最终产品。

5.2.5 选用 SIP 的充分性应得到证明。SIP 的生物负载应用以下试验证明:对 20 件未辐照的 SIP 样品做无菌试验,结果最少应有 17 件阳性(如:85%阳性)。如果达不到这个标准,须扩大 SIP 以满足这个标准。如果样品选用一个完整的产品(SIP 等于 1.0),不需要符合 20 件样品的无菌试验中必须有 17 件阳性的标准。

5.3 取样方式

5.3.1 用于建立和审核灭菌剂量的产品须代表常规加工过程和条件。通常用于确定生物负载或无菌试验的每一件产品都应有独立的包装系统。

5.3.2 选择样品和生物负载检测所耗费的时间应反映从生产的最后步骤到产品灭菌之间的时间间隔。样品可以取自生产过程中淘汰的产品,这些产品与合格产品经历了相同的加工过程和条件。

5.4 微生物学实验

5.4.1 生物负载确定和无菌试验分别依照 ISO 11737-1 和 ISO 11737-2。

当使用单一培养基做无菌试验时,推荐使用以下条件:胰蛋白大豆肉汤,培养温度(30±2)°C,培养周期 14 天。如有理由怀疑这个培养基和温度并不能支持现有微生物的生长时,可以使用其他适宜的培养基和培养条件。见 Herring *et al*, 1974^[12]; Favero, 1971^[10]; NHB 5340.1A, 1968^[7]等。

只要可行,产品应以其原来的形式和包装系统接受辐照。然而,为了减少无菌试验中的假阳性,样品在辐照前可以拆分和再包装。任何使生物负载有较大变化或影响辐射的处理都是不能被接受的(例如:改变微生物存在的化学环境,典型的是:氧分压)。样品的再包装的材料要能经得起辐射剂量和后续的处理,以减少可能的污染。

5.4.2 用于生物负载确定的样品要经过包装过程。

注:通常,生物负载确定是在产品脱离包装系统后实施的,因此,忽略了来自包装系统的污染。

5.5 辐照

5.5.1 辐照用于建立和审核灭菌剂量的样品要在一个根据 GB 18280.1—2015 经过安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的辐照装置上进行。对于验证剂量或增量剂量的试验,制作适宜的剂量分布以确定产品获得的最大剂量和最小剂量。

5.5.2 剂量测量和所使用辐射源应符合 GB 18280.1—2015 的要求。

注:见 GB/T 18280.3 中辐射灭菌剂量方面的指南。

6 剂量建立的方法

6.1 如按照 GB 18280.1—2015 中 8.2.2 a) 建立灭菌剂量(产品特有的灭菌剂量),使用以下方法中的一种:

- a) 用于多批和单一生产批的方法 1(见第 7 章);
- b) 方法 2A(见 8.2);
- c) 方法 2B(见 8.3);
- d) 与以上 a)、b)或 c)有相同保证水平的、且能满足指定的灭菌要求的方法。

6.2 如果根据 GB 18280.1—2015 中 8.2.2 b)建立灭菌剂量,可以使用以下方法中的一个证实:

- a) 产品的平均生物负载在 0.1~1 000 之间(包含):
 - 1) VD_{\max}^{25} 方法(见 9.2 或 9.3);
 - 2) 方法 1(见第 7 章),初始灭菌剂量 ≤ 25 kGy 且 SAL 为 10^{-6} ;
 - 3) 方法 2(见第 8 章),初始灭菌剂量 ≤ 25 kGy 且 SAL 为 10^{-6} ;或
 - 4) 与以上 1)、2)或 3)有相同保证水平的、能够达到最大的 10^{-6} 的无菌保证水平的方法。
- b) 产品的平均生物负载在 0.1~1.5(包含)之间使用:
 - 1) VD_{\max}^{15} 方法(见 9.4 或 9.5);
 - 2) 方法 1,初始灭菌剂量 ≤ 15 kGy 且 SAL 达到 10^{-6} ;
 - 3) 方法 2,初始灭菌剂量 ≤ 15 kGy 且 SAL 达到 10^{-6} ;或
 - 4) 采用等同 1)、2)或 3)得到的最大的 10^{-6} 的无菌保证水平的方法。
- c) 平均生物负载 < 0.1 的产品用:
 - 1) VD_{\max}^{25} 方法(见 9.2 或 9.3);
 - 2) VD_{\max}^{15} 方法(见 9.4 或 9.5);
 - 3) 方法 2(见第 8 章),初始灭菌剂量 ≤ 15 kGy 且达到 SAL 10^{-6} ;或
 - 4) 与以上 1)、2)或 3)有相同保证水平的、能够达到最大的 10^{-6} 的无菌保证水平的方法(见 3.2.11的注)。

7 方法 1:利用生物负载信息设定剂量

7.1 原理

这种建立灭菌剂量的方法基于通过试验验证生物负载的辐射抗力低于或等于微生物种群具有的标准抗力分布(SDR,见表 3)的抗力。

表 3 方法 1 中使用的标准抗力分布

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| D_{10} kGy | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 2.8 | 3.1 | 3.4 | 3.7 | 4.0 | 4.2 |
| 概率 % | 65.487 | 22.493 | 6.302 | 3.179 | 1.213 | 0.786 | 0.350 | 0.111 | 0.072 | 0.007 |

制定 SDR 是一个合理的选择。SDR 以 D_{10} 的形式规定微生物的抗力及其在所有微生物中出现的概率值,通过计算得出,随着具有 SDR 的生物负载水平的增加,分别要达到 SAL 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 和 10^{-6} 所需要的剂量。根据给定的平均生物负载计算出的剂量值见表 5 和表 6。

在实践中,要对平均生物负载做确定。这个平均生物负载要达到 $SAL10^{-2}$ 所需要的剂量可以从表 5 或表 6 中读到。这个剂量被设定为验证剂量,是能够将具有 SDR 的微生物的数量减少到 $SAL 10^{-2}$ 的剂量。将 100 件产品用选定的验证剂量辐照,逐个对每一件做无菌试验,如试验结果是 100 件产品中的阳性数不多于两个,再次使用表 5 或表 6,在此平均生物负载下找到达到所需的无菌保证水平的灭菌剂量。

允许两个阳性发生的原理是基于以下假设:平均一个阳性左右的数量发生的概率服从泊松分布。按照这个分布,0、1、2 个阳性发生的概率为 0.92。见表 4。

表 4 SAL 为 10^{-2} , 100 件样品阳性发生的可能概率

| 阳性数量 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------|------|------|------|-----|-----|-----|------|-------|--------|
| 概率 % | 36.6 | 37.0 | 18.5 | 6.1 | 1.5 | 0.3 | 0.05 | 0.006 | 0.0007 |

注: GB 18280—2000 中的表 1 给出方法 1 的验证剂量和灭菌剂量,随着平均生物负载的增加剂量有规律地增加,剂量按照 0.1 kGy 递增,生物负载值的增加没有规律,既有整数也有小数(例如:140、112.6、121.9、131.9 等)。为了改进这个表,以便更加好用和解释,本部分的表 5 中的平均生物负载值表示为有规律增加的整数。生物负载的增量值选为验证剂量增加 0.1 kGy 导致的生物负载增加值。验证剂量保留一位小数。表 6 中生物负载的增加也是有规律的。

7.2 平均生物负载不小于 1.0, 多生产批产品使用方法 1 的程序

7.2.1 总则

方法 1 有以下 6 步。

注: 实例见 11.1。

7.2.2 步骤 1: 选择 SAL 和取样

7.2.2.1 记录预期使用的产品的 SAL。

7.2.2.2 根据 5.1、5.2 和 5.3, 从 3 个独立的生产批中的每一批产品中至少选择 10 件产品单元。

7.2.3 步骤 2: 确定平均生物负载

7.2.3.1 决定在生物负载确定中是否使用一个校正因子。

注: 根据 ISO 11737-1, 从对生物负载技术的验证中获得一个校正因子, 应用这个校正因子确定生物负载的方法。使用方法 1 确定剂量可以不使用这个校正因子, 不使用这个校正因子, 生物负载可能被低估。应用校正因子失败可能导致验证剂量失败的风险增加。

7.2.3.2 确定选定的每一件产品的生物负载并计算:

- 三批中的每一批产品的平均生物负载(批平均);
- 所有选定产品的平均生物负载(总平均生物负载)。

注: 生物负载通常根据单个产品确定, 但当生物负载低时(例如 <1.0), 可以联合 10 件产品确定批的平均生物负载。这个方法并不适用于 SIP, 与其联合使用样品, 不如选择更大的 SIP。

7.2.3.3 用总平均生物负载与三批平均生物负载比较, 确定是否有一批产品生物负载的平均数大于总平均数的两倍或更多。

7.2.4 步骤 3: 获得验证剂量

根据以下数据中的一个, 从表 5 中获得 $SAL 10^{-2}$ 的剂量:

- a) 如果一批或多批的平均值 $\geq 2 \times$ 总平均生物负载,取最高批平均生物负载;
- b) 如果批平均值 $< 2 \times$ 总平均生物负载,取总平均生物负载。

确定验证剂量。

如果打算在无菌试验中使用 SIP ,在确定验证剂量时应使用 SIP 平均生物负载。

如果表 5 中没有给出要查的平均生物负载,使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值。

7.2.5 步骤 4:完成验证剂量实验

7.2.5.1 从一批产品中选择 100 件产品单元(步骤 4),这批是生物负载确定(步骤 2)产品中一批或是在常规生产条件下生产出的产品批。选择生产批时需要考虑产品支持微生物生长的能力。

7.2.5.2 用验证剂量辐射产品,检测实施的验证剂量,如果产品接受的最大剂量超过验证剂量的 10% 以上,使用方法 1 建立灭菌剂量,验证剂量试验应重做。如果产品接受的最大和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90%,验证剂量试验可重复。如果最大和最小剂量的算术平均值低于验证剂量的 90%,且无菌试验的结果是可接受的,验证剂量试验不必重复。

7.2.5.3 根据 ISO 11137-2(见 5.4.1),逐个对每一件辐照产品做无菌试验并记录阳性数。

7.2.6 步骤 5:结果的解释

7.2.6.1 100 件产品单元的无菌试验得到的阳性数不多于 2 件,验证被接受。

7.2.6.2 如果无菌试验中阳性数多于 2 件,验证不被接受。

如果生物负载试验的结果被归因于实施了不正确的生物负载检测,在计算生物负载时使用了不适用的校正因子、实施了不正确地无菌试验或不正确地传递了验证剂量,在实施了纠正措施后,验证剂量试验可以重复。

如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除,这个剂量设定方法无效,换个建立灭菌剂量的方法(见第 6 章)。

7.2.7 步骤 6:建立灭菌剂量

7.2.7.1 如果使用的是完整的产品且验证试验被接受,从表 5 中用最近的大于或等于计算的平均生物负载和预先规定的 SAL 查到产品的灭菌剂量。

7.2.7.2 如果 SIP 小于 1.0 且验证试验被接受,用 SIP 生物负载除以 SIP 值,得到整个单元产品的生物负载,以便依据预先规定的 SAL 获得产品的灭菌剂量。

表 5 已知标准抗力分布的微生物负载 ≥ 1.0 达到给定无菌保证水平(SAL)所需辐射剂量(kGy)

| 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | | 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | |
|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 1.0 | 3.0 | 5.2 | 8.0 | 11.0 | 14.2 | 5.0 | 4.5 | 7.1 | 10.0 | 13.2 | 16.6 |
| 1.5 | 3.3 | 5.7 | 8.5 | 11.5 | 14.8 | 5.5 | 4.6 | 7.2 | 10.2 | 13.4 | 16.7 |
| 2.0 | 3.6 | 6.0 | 8.8 | 11.9 | 15.2 | 6.0 | 4.7 | 7.3 | 10.3 | 13.5 | 16.9 |
| 2.5 | 3.8 | 6.3 | 9.1 | 12.2 | 15.6 | 6.5 | 4.8 | 7.4 | 10.4 | 13.6 | 17.0 |
| 3.0 | 4.0 | 6.5 | 9.4 | 12.5 | 15.8 | 7.0 | 4.8 | 7.5 | 10.5 | 13.7 | 17.1 |
| 3.5 | 4.1 | 6.7 | 9.6 | 12.7 | 16.1 | 7.5 | 4.9 | 7.6 | 10.6 | 13.8 | 17.2 |
| 4.0 | 4.3 | 6.8 | 9.7 | 12.9 | 16.2 | 8.0 | 5.0 | 7.7 | 10.7 | 13.9 | 17.3 |
| 4.5 | 4.4 | 7.0 | 9.9 | 13.1 | 16.4 | 8.5 | 5.1 | 7.8 | 10.8 | 14.0 | 17.4 |

表 5 (续)

| 平均生 物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | | 平均生 物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | |
|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 9.0 | 5.1 | 7.8 | 10.8 | 14.1 | 17.5 | 80 | 7.7 | 10.7 | 13.9 | 17.3 | 20.8 |
| 9.5 | 5.2 | 7.9 | 10.9 | 14.1 | 17.6 | 85 | 7.7 | 10.8 | 14.0 | 17.4 | 20.9 |
| 10 | 5.2 | 8.0 | 11.0 | 14.2 | 17.6 | 90 | 7.8 | 10.8 | 14.1 | 17.5 | 21.0 |
| 11 | 5.3 | 8.1 | 11.1 | 14.3 | 17.8 | 95 | 7.9 | 10.9 | 14.1 | 17.5 | 21.1 |
| 12 | 5.4 | 8.2 | 11.2 | 14.5 | 17.9 | 100 | 8.0 | 11.0 | 14.2 | 17.6 | 21.2 |
| 13 | 5.5 | 8.3 | 11.3 | 14.6 | 18.0 | 110 | 8.1 | 11.1 | 14.3 | 17.8 | 21.3 |
| 14 | 5.6 | 8.4 | 11.4 | 14.7 | 18.1 | 120 | 8.2 | 11.2 | 14.5 | 17.9 | 21.5 |
| 15 | 5.7 | 8.5 | 11.5 | 14.8 | 18.2 | 130 | 8.3 | 11.3 | 14.6 | 18.0 | 21.6 |
| 16 | 5.8 | 8.5 | 11.6 | 14.9 | 18.3 | 140 | 8.4 | 11.4 | 14.7 | 18.1 | 21.7 |
| 17 | 5.8 | 8.6 | 11.7 | 15.0 | 18.4 | 150 | 8.5 | 11.5 | 14.8 | 18.2 | 21.8 |
| 18 | 5.9 | 8.7 | 11.8 | 15.1 | 18.5 | 160 | 8.5 | 11.6 | 14.9 | 18.3 | 21.9 |
| 19 | 5.9 | 8.8 | 11.9 | 15.1 | 18.6 | 170 | 8.6 | 11.7 | 15.0 | 18.4 | 22.0 |
| 20 | 6.0 | 8.8 | 11.9 | 15.2 | 18.7 | 180 | 8.7 | 11.8 | 15.1 | 18.5 | 22.1 |
| 22 | 6.1 | 9.0 | 12.1 | 15.4 | 18.8 | 190 | 8.8 | 11.9 | 15.1 | 18.6 | 22.2 |
| 24 | 6.2 | 9.1 | 12.2 | 15.5 | 19.0 | 200 | 8.8 | 11.9 | 15.2 | 18.7 | 22.3 |
| 26 | 6.3 | 9.2 | 12.3 | 15.6 | 19.1 | 220 | 9.0 | 12.1 | 15.4 | 18.8 | 22.4 |
| 28 | 6.4 | 9.3 | 12.4 | 15.7 | 19.2 | 240 | 9.1 | 12.2 | 15.5 | 19.0 | 22.6 |
| 30 | 6.5 | 9.4 | 12.5 | 15.8 | 19.3 | 260 | 9.2 | 12.3 | 15.6 | 19.1 | 22.7 |
| 32 | 6.6 | 9.4 | 12.6 | 15.9 | 19.4 | 280 | 9.3 | 12.4 | 15.7 | 19.2 | 22.8 |
| 34 | 6.6 | 9.5 | 12.7 | 16.0 | 19.5 | 300 | 9.4 | 12.5 | 15.8 | 19.3 | 22.9 |
| 36 | 6.7 | 9.6 | 12.8 | 16.1 | 19.6 | 325 | 9.5 | 12.6 | 15.9 | 19.4 | 23.1 |
| 38 | 6.8 | 9.7 | 12.8 | 16.2 | 19.7 | 350 | 9.6 | 12.7 | 16.0 | 19.5 | 23.2 |
| 40 | 6.8 | 9.7 | 12.9 | 16.2 | 19.8 | 375 | 9.7 | 12.8 | 16.2 | 19.7 | 23.3 |
| 42 | 6.9 | 9.8 | 13.0 | 16.3 | 19.8 | 400 | 9.7 | 12.9 | 16.2 | 19.8 | 23.4 |
| 44 | 6.9 | 9.9 | 13.0 | 16.4 | 19.9 | 425 | 9.8 | 13.0 | 16.3 | 19.8 | 23.5 |
| 46 | 7.0 | 9.9 | 13.1 | 16.5 | 20.0 | 450 | 9.9 | 13.1 | 16.4 | 19.9 | 23.6 |
| 48 | 7.0 | 10.0 | 13.2 | 16.5 | 20.0 | 475 | 10.0 | 13.1 | 16.5 | 20.0 | 23.7 |
| 50 | 7.1 | 10.0 | 13.2 | 16.6 | 20.1 | 500 | 10.0 | 13.2 | 16.6 | 20.1 | 23.7 |
| 55 | 7.2 | 10.2 | 13.4 | 16.7 | 20.3 | 525 | 10.1 | 13.3 | 16.7 | 20.2 | 23.8 |
| 60 | 7.3 | 10.3 | 13.5 | 16.9 | 20.4 | 550 | 10.2 | 13.4 | 16.7 | 20.3 | 23.9 |
| 65 | 7.4 | 10.4 | 13.6 | 17.0 | 20.5 | 575 | 10.2 | 13.4 | 16.8 | 20.3 | 24.0 |
| 70 | 7.5 | 10.5 | 13.7 | 17.1 | 20.6 | 600 | 10.3 | 13.5 | 16.9 | 20.4 | 24.0 |
| 75 | 7.6 | 10.61 | 13.8 | 17.2 | 20.7 | 650 | 10.4 | 13.6 | 17.0 | 20.5 | 24.2 |

表 5 (续)

| 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | | 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | |
|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 700 | 10.5 | 13.7 | 17.1 | 20.6 | 24.3 | 2 700 | 12.3 | 15.7 | 19.1 | 22.8 | 26.5 |
| 750 | 10.6 | 13.8 | 17.2 | 20.7 | 24.4 | 2 800 | 12.4 | 15.7 | 19.2 | 22.8 | 26.5 |
| 800 | 10.7 | 13.9 | 17.3 | 20.8 | 24.5 | 2 900 | 12.4 | 15.8 | 19.3 | 22.9 | 26.6 |
| 850 | 10.8 | 14.0 | 17.4 | 20.9 | 24.6 | 3 000 | 12.5 | 15.8 | 19.3 | 22.9 | 26.6 |
| 900 | 10.8 | 14.1 | 17.5 | 21.0 | 24.7 | 3 200 | 12.6 | 15.9 | 19.4 | 23.0 | 26.8 |
| 950 | 10.9 | 14.1 | 17.5 | 21.1 | 24.8 | 3 400 | 12.7 | 16.0 | 19.5 | 23.1 | 26.9 |
| 1 000 | 11.0 | 14.2 | 17.6 | 21.2 | 24.9 | 3 600 | 12.8 | 16.1 | 19.6 | 23.2 | 26.9 |
| 1 050 | 11.0 | 14.3 | 17.7 | 21.3 | 24.9 | 3 800 | 12.8 | 16.2 | 19.7 | 23.3 | 27.0 |
| 1 100 | 11.1 | 14.4 | 17.8 | 21.3 | 25.0 | 4 000 | 12.9 | 16.3 | 19.8 | 23.4 | 27.1 |
| 1 150 | 11.2 | 14.4 | 17.8 | 21.4 | 25.1 | 4 200 | 13.0 | 16.3 | 19.8 | 23.5 | 27.2 |
| 1 200 | 11.2 | 14.5 | 17.9 | 21.5 | 25.2 | 4 400 | 13.0 | 16.4 | 19.9 | 23.5 | 27.3 |
| 1 250 | 11.3 | 14.5 | 18.0 | 21.5 | 25.2 | 4 600 | 13.1 | 16.5 | 20.0 | 23.6 | 27.3 |
| 1 300 | 11.3 | 14.6 | 18.0 | 21.6 | 25.3 | 4 800 | 13.2 | 16.5 | 20.0 | 23.7 | 27.4 |
| 1 350 | 11.4 | 14.6 | 18.1 | 21.7 | 25.3 | 5 000 | 13.2 | 16.6 | 20.1 | 23.7 | 27.5 |
| 1 400 | 11.4 | 14.7 | 18.1 | 21.7 | 25.4 | 5 300 | 13.3 | 16.7 | 20.2 | 23.8 | 27.6 |
| 1 450 | 11.5 | 14.8 | 18.2 | 21.8 | 25.5 | 5 600 | 13.4 | 16.8 | 20.3 | 23.9 | 27.7 |
| 1 500 | 11.5 | 14.8 | 18.2 | 21.8 | 25.5 | 5 900 | 13.5 | 16.8 | 20.4 | 24.0 | 27.8 |
| 1 550 | 11.6 | 14.9 | 18.3 | 21.9 | 25.6 | 6 200 | 13.5 | 16.9 | 20.4 | 24.1 | 27.8 |
| 1 600 | 11.6 | 14.9 | 18.3 | 21.9 | 25.6 | 6 500 | 13.6 | 17.0 | 20.5 | 24.2 | 27.9 |
| 1 650 | 11.7 | 14.9 | 18.4 | 22.0 | 25.7 | 6 800 | 13.7 | 17.0 | 20.6 | 24.2 | 28.0 |
| 1 700 | 11.7 | 15.0 | 18.4 | 22.0 | 25.7 | 7 100 | 13.7 | 17.1 | 20.7 | 24.3 | 28.1 |
| 1 750 | 11.7 | 15.0 | 18.5 | 22.1 | 25.8 | 7 400 | 13.8 | 17.2 | 20.7 | 24.4 | 28.1 |
| 1 800 | 11.8 | 15.1 | 18.5 | 22.1 | 25.8 | 7 700 | 13.8 | 17.2 | 20.8 | 24.4 | 28.2 |
| 1 850 | 11.8 | 15.1 | 18.6 | 22.2 | 25.9 | 8 000 | 13.9 | 17.3 | 20.8 | 24.5 | 28.3 |
| 1 900 | 11.9 | 15.1 | 18.6 | 22.2 | 25.9 | 8 500 | 14.0 | 17.4 | 20.9 | 24.6 | 28.4 |
| 1 950 | 11.9 | 15.2 | 18.6 | 22.2 | 25.9 | 9 000 | 14.1 | 17.5 | 21.0 | 24.7 | 28.5 |
| 2 000 | 11.9 | 15.2 | 18.7 | 22.3 | 26.0 | 9 500 | 14.1 | 17.6 | 21.1 | 24.8 | 28.5 |
| 2 100 | 12.0 | 15.3 | 18.8 | 22.4 | 26.1 | 10 000 | 14.2 | 17.6 | 21.2 | 24.9 | 28.6 |
| 2 200 | 12.1 | 15.4 | 18.8 | 22.4 | 26.1 | 10 500 | 14.3 | 17.7 | 21.3 | 24.9 | 28.7 |
| 2 300 | 12.1 | 15.4 | 18.9 | 22.5 | 26.2 | 11 000 | 14.4 | 17.8 | 21.3 | 25.0 | 28.8 |
| 2 400 | 12.2 | 15.5 | 19.0 | 22.6 | 26.3 | 11 500 | 14.4 | 17.8 | 21.4 | 25.1 | 28.9 |
| 2 500 | 12.2 | 15.6 | 19.0 | 22.6 | 26.4 | 12 000 | 14.5 | 17.9 | 21.5 | 25.2 | 28.9 |
| 2 600 | 12.3 | 15.6 | 19.1 | 22.7 | 26.4 | 13 000 | 14.6 | 18.0 | 21.6 | 25.3 | 29.1 |

表 5 (续)

| 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | | 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | |
|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 14 000 | 14.7 | 18.1 | 21.7 | 25.4 | 29.2 | 100 000 | 17.6 | 21.2 | 24.9 | 28.6 | 32.5 |
| 15 000 | 14.8 | 18.2 | 21.8 | 25.5 | 29.3 | 110 000 | 17.8 | 21.3 | 25.0 | 28.8 | 32.6 |
| 16 000 | 14.9 | 18.3 | 21.9 | 25.6 | 29.4 | 120 000 | 17.9 | 21.5 | 25.2 | 28.9 | 32.8 |
| 17 000 | 15.0 | 18.4 | 22.0 | 25.7 | 29.5 | 130 000 | 18.0 | 21.6 | 25.3 | 29.1 | 32.9 |
| 18 000 | 15.1 | 18.5 | 22.1 | 25.8 | 29.6 | 140 000 | 18.1 | 21.7 | 25.4 | 29.2 | 33.0 |
| 19 000 | 15.1 | 18.6 | 22.2 | 25.9 | 29.7 | 150 000 | 18.2 | 21.8 | 25.5 | 29.3 | 33.1 |
| 20 000 | 15.2 | 18.7 | 22.3 | 26.0 | 29.8 | 160 000 | 18.3 | 21.9 | 25.6 | 29.4 | 33.3 |
| 21 000 | 15.3 | 18.8 | 22.4 | 26.1 | 29.9 | 170 000 | 18.4 | 22.0 | 25.7 | 29.5 | 33.4 |
| 22 000 | 15.4 | 18.8 | 22.4 | 26.1 | 29.9 | 180 000 | 18.5 | 22.1 | 25.8 | 29.6 | 33.4 |
| 23 000 | 15.4 | 18.9 | 22.5 | 26.2 | 30.0 | 190 000 | 18.6 | 22.2 | 25.9 | 29.7 | 33.5 |
| 24 000 | 15.5 | 19.0 | 22.6 | 26.3 | 30.1 | 200 000 | 18.7 | 22.3 | 26.0 | 29.8 | 33.6 |
| 25 000 | 15.6 | 19.0 | 22.6 | 26.4 | 30.1 | 220 000 | 18.8 | 22.4 | 26.1 | 29.9 | 33.8 |
| 26 000 | 15.6 | 19.1 | 22.7 | 26.4 | 30.2 | 240 000 | 19.0 | 22.6 | 26.3 | 30.1 | 33.9 |
| 27 000 | 15.7 | 19.1 | 22.8 | 26.5 | 30.3 | 260 000 | 19.1 | 22.7 | 26.4 | 30.2 | 34.1 |
| 28 000 | 15.7 | 19.2 | 22.8 | 26.5 | 30.3 | 280 000 | 19.2 | 22.8 | 26.5 | 30.3 | 34.2 |
| 29 000 | 15.8 | 19.3 | 22.9 | 26.6 | 30.4 | 300 000 | 19.3 | 22.9 | 26.6 | 30.4 | 34.3 |
| 30 000 | 15.8 | 19.3 | 22.9 | 26.6 | 30.4 | 320 000 | 19.4 | 23.0 | 26.8 | 30.6 | 34.4 |
| 32 000 | 15.9 | 19.4 | 23.0 | 26.8 | 30.6 | 340 000 | 19.5 | 23.1 | 26.9 | 30.7 | 34.5 |
| 34 000 | 16.0 | 19.5 | 23.1 | 26.9 | 30.7 | 380 000 | 19.7 | 23.3 | 27.0 | 30.8 | 34.7 |
| 36 000 | 16.1 | 19.6 | 23.2 | 26.9 | 30.8 | 400 000 | 19.8 | 23.4 | 27.1 | 30.9 | 34.8 |
| 38 000 | 16.2 | 19.7 | 23.3 | 27.0 | 30.8 | 420 000 | 19.8 | 23.5 | 27.2 | 31.0 | 34.9 |
| 40 000 | 16.3 | 19.8 | 23.4 | 27.1 | 30.9 | 440 000 | 19.9 | 23.5 | 27.3 | 31.1 | 35.0 |
| 42 000 | 16.3 | 19.8 | 23.5 | 27.2 | 31.0 | 460 000 | 20.0 | 23.6 | 27.3 | 31.2 | 35.0 |
| 44 000 | 16.4 | 19.9 | 23.5 | 27.3 | 31.1 | 480 000 | 20.0 | 23.7 | 27.4 | 31.2 | 35.1 |
| 46 000 | 16.5 | 20.0 | 23.6 | 27.3 | 31.2 | 500 000 | 20.1 | 23.7 | 27.5 | 31.3 | 35.2 |
| 48 000 | 16.5 | 20.0 | 23.7 | 27.4 | 31.2 | 540 000 | 20.2 | 23.9 | 27.6 | 31.4 | 35.3 |
| 50 000 | 16.6 | 20.1 | 23.7 | 27.5 | 31.3 | 580 000 | 20.3 | 24.0 | 27.7 | 31.5 | 35.4 |
| 54 000 | 16.7 | 20.2 | 23.9 | 27.6 | 31.4 | 620 000 | 20.4 | 24.1 | 27.8 | 31.7 | 35.5 |
| 58 000 | 16.8 | 20.3 | 24.0 | 27.7 | 31.5 | 660 000 | 20.5 | 24.2 | 27.9 | 31.8 | 35.6 |
| 62 000 | 16.9 | 20.4 | 24.1 | 27.8 | 31.7 | 700 000 | 20.6 | 24.3 | 28.0 | 31.9 | 35.7 |
| 66 000 | 17.0 | 20.5 | 24.2 | 27.9 | 31.8 | 750 000 | 20.7 | 24.4 | 28.2 | 32.0 | 35.9 |
| 70 000 | 17.1 | 20.6 | 24.3 | 28.0 | 31.9 | 800 000 | 20.8 | 24.5 | 28.3 | 32.1 | 36.0 |
| 75 000 | 17.2 | 20.7 | 24.4 | 28.2 | 32.0 | 850 000 | 20.9 | 24.6 | 28.4 | 32.2 | 36.1 |
| 80 000 | 17.3 | 20.8 | 24.5 | 28.3 | 32.1 | 900 000 | 21.0 | 24.7 | 28.5 | 32.3 | 36.2 |
| 85 000 | 17.4 | 20.9 | 24.6 | 28.4 | 32.2 | 950 000 | 21.1 | 24.8 | 28.5 | 32.4 | 36.3 |
| 90 000 | 17.5 | 21.0 | 24.7 | 28.5 | 32.3 | 1 000 000 | 21.2 | 24.9 | 28.6 | 32.5 | 36.3 |
| 95 000 | 17.6 | 21.1 | 24.8 | 28.5 | 32.4 | | | | | | |

注 1: 在表 5 中出现的高生物负载水平并不暗示其就是正常。
注 2: 表中的值用在剂量设定方法 1 的步骤 3、4、6 中。

7.3 平均生物负载 ≥ 1.0 ,单一生产批产品使用方法 1 的程序

7.3.1 原理

这种方法是方法 1 在单一生产批产品上的应用。这种方法通过试验验证生物负载的辐射抗力小于或等于微生物种群的 SDR,在此基础上建立灭菌剂量。

7.3.2 总则

方法 1 的这种应用有如下六步。

注:实例见 11.1。

7.3.3 步骤 1:选择 SAL 并获得产品的样品

7.3.3.1 记录规定用于产品的 SAL。

7.3.3.2 根据 5.1、5.2 和 5.3,从单一批中至少选择 10 件产品单元。

7.3.4 步骤 2:确定平均生物负载

7.3.4.1 决定在确定生物负载中是否使用校正因子。

注:GB 18280.1—2015 中描述的确定生物负载的方法是应用了从生物负载活菌计数技术的验证中产生的校正因子,使用方法 1 建立剂量可以不使用这个校正因子,不使用这校正因子可能导致生物负载低估。使用生物负载校正因子失败将增加验证试验失败的风险。

7.3.4.2 确定所选择的每一件产品的生物负载,计算所选择所有产品的平均生物负载(总平均生物负载)。

注:生物负载一般是单个产品确定的,但当生物负载较低(例如 <10)时,可以联合 10 件样品测定批的平均生物负载。

7.3.5 步骤 3:获得验证剂量

从表 5 中,用平均生物负载查到 10^{-2} 的 SAL 的剂量。制定这个剂量为验证剂量。

如果在无菌试验中使用了 SIP,用 SIP 平均生物负载确定验证剂量。

如果表 5 中没有给出要查的平均生物负载,使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值。

7.3.6 步骤 4:完成验证剂量试验

7.3.6.1 从单一生产批中选择 100 件产品单元。

7.3.6.2 用验证剂量辐射产品,测定剂量。如果产品获得的最高剂量超过了验证剂量的 10%,且使用方法 1 建立灭菌剂量,验证剂量试验应重复。如果产品接受的最大和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90%,验证剂量试验应重复。如果剂量中值低于验证剂量的 90%且无菌试验的结果是可接受的(见 7.3.7.1),验证试验不必重复。

7.3.6.3 根据 ISO 11137-2(见 5.4.1)单独对每一件产品做无菌试验,记录阳性试验数。

7.3.7 步骤 5:结果的解释

7.3.7.1 如果 100 件产品单元的无菌试验中阳性数不多于 2 件,接受验证。

7.3.7.2 如果无菌试验中阳性数多于 2 件,验证不被接受。

如果生物负载试验的结果被归因于实施了不正确的生物负载确定,在计算生物负载时使用了不适用的校正因子、实施了不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,在实施了纠正措施后,验证剂量试验可以重复。

如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除,这个剂量设定方法无效,换个建立灭菌剂量的方法(见第6章)。

7.3.8 步骤6:建立灭菌剂量

7.3.8.1 如果使用的是完整的产品且验证被接受,从表5中所列出的平均生物负载中寻找与计算出来的平均生物负载最接近的大于或等于的值,用这个值和预期的SAL查到产品的灭菌剂量。

7.3.8.2 如果SIP小于1.0且验证被接受,用SIP生物负载除以SIP以得到完整单元产品的生物负载。从表5中所列出的平均生物负载中寻找与计算出来的平均生物负载最接近的大于或等于的值,用这个值和预期的SAL查到产品的灭菌剂量。

7.4 平均生物负载在0.1~0.9之内的多个或单一生产批的产品使用方法1的程序

产品的生物负载在0.1~0.9(包括)之内的产品,使用方法1建立灭菌剂量的程序:多生产批见7.2,单一生产批见7.3,除非:

- 根据表1在试验中使用完整的产品;
- 在确定生物负载中使用校正因子;
- 从表6获得SAL 10^{-2} 的剂量(验证剂量)和所选择的灭菌剂量。

注1:实例见11.1。

注2:表6中的值用在剂量设定方法1中的步骤3、4和6。

表6 达到所需的SAL具有标准生物负载的平均生物负载为0.1~0.9所需要的辐射剂量(kGy)

| 平均生物负载 | 无菌保证水平 SAL | | | | | 平均生物负载 | 无菌保证水平 SAL | | | | |
|--------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 0.10 | 1.3 | 3.0 | 5.2 | 8.0 | 11.0 | 0.45 | 2.3 | 4.4 | 7.0 | 9.9 | 13.1 |
| 0.15 | 1.5 | 3.3 | 5.7 | 8.5 | 11.5 | 0.50 | 2.4 | 4.5 | 7.1 | 10.0 | 13.2 |
| 0.20 | 1.7 | 3.6 | 6.0 | 8.8 | 11.9 | 0.60 | 2.5 | 4.7 | 7.3 | 10.3 | 13.5 |
| 0.25 | 1.9 | 3.8 | 6.3 | 9.1 | 12.2 | 0.70 | 2.7 | 4.8 | 7.5 | 10.5 | 13.7 |
| 0.30 | 2.0 | 4.0 | 6.5 | 9.4 | 12.5 | 0.80 | 2.8 | 5.0 | 7.7 | 10.7 | 13.9 |
| 0.35 | 2.1 | 4.1 | 6.7 | 9.6 | 12.7 | 0.90 | 2.9 | 5.1 | 7.8 | 10.8 | 14.1 |
| 0.40 | 2.2 | 4.3 | 6.8 | 9.7 | 12.9 | | | | | | |

注:如平均生物负载在0.9~1.0之间,输入表5中平均生物负载为1.0的数据。

8 方法2:从增量剂量试验中得到的阳性分数的信息确定外推因子的剂量设定方法

8.1 原理

方法2基于存在于产品中的微生物的辐射抗性信息。这个方法是用经过一系列增量剂量辐射的产品样本的无菌试验结果估计剂量,用这个剂量辐射的100件产品中预计有1件可能不是无菌(即:无菌保证水平为 10^{-2})。经过这个剂量辐射后残存的微生物比初始污染有更加均匀的 D_{10} 值。为了确定灭菌剂量,从剂量增量试验估计出一个 D_{10} 值,用这个估计值外推出低于 10^{-2} SAL的剂量值。

计算的灭菌剂量的有效性通常取决于对SAL 10^{-2} 外推的有效性。在对采用计算机模拟产品上微生物

物灭活的试验草案的扩展研究中,通过试验建立的微生物群体的抗力分布证实了外推的有效性。上述原理的细致说明以及计算机模拟的结果都在 Davis, Strawderman 和 Whitby, 1984^[9]中。

下文涉及两个程序,即:2A 和 2B。2A 是常用方法,2B 用于生物负载一贯很低的产品。使用方法 2B 的条件在 8.3.1.1 中有规定。

在方法 2 中建立灭菌剂量不依靠生物负载确定结果。生物负载确定作为常规生产监测的必要手段(见 GB 18280.1—2015 的 7.3 和 12.1)。

与方法 2A 和 2B 不同,计算 A、D SAL 和灭菌剂量更侧重于确保使用的公式适当。

剂量计算数据可以保留小数点后一位,灭菌剂量可以四舍五入到一位小数(使用标准修约程序)。

注 1: 在之后的程序和举例中,当关系到单一产品批的结果时,标记是一个较低的情况,当关系到三批产品的结果时,标记是一个较高的情况。

注 2: 方法 2B 需要使用完整的产品(SIP=1.0),而方法 2A 既可以用于完整的产品也可以用于有样品份额(SIP<1.0)的产品。

8.2 2A 方法程序

8.2.1 总则

使用 2A 方法有以下五个步骤。

注: 实例见 11.2.2 和 11.2.3。

8.2.2 步骤 1: 选择 SAL 和取得样品

8.2.2.1 记录预使用产品的 SAL。

8.2.2.2 根据 5.1、5.2 和 5.3,从 3 个独立的生产批中每一批至少选择 280 件产品单元。当 SIP<1 时,需要额外的产品验证 SIP 的充分性,见 5.5。

8.2.3 步骤 2: 实施增量剂量试验

8.2.3.1 总则

8.2.3.1.1 对 3 批产品的每一批,用一个剂量系列中的每一个剂量辐照 20 个产品单元,一个剂量系列至少有 9 个剂量,从 2 kGy 开始,以 2 kGy 的标称剂量增加。确定每一个增量剂量。增量剂量中的最高剂量用于确定首次阳性分数剂量(ffp)和 d^* 。这些剂量可以大于标称增量剂量+1.0 kGy 或+10%,选较大的值。如果增量剂量中的任何一个剂量的最高剂量和最低剂量的算术平均值小于最低值,用这个剂量重新辐照另外 20 件产品单元。

8.2.3.1.2 对于辐射过的产品单元,依照 ISO 11137-2(见 5.4.1)对每一个产品单元做无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

8.2.3.1.3 从该试验结果中获得下列数据:

- a) A 和首次阳性分数剂量(FFP)(见 8.2.3.2);
- b) D^* (见 8.2.3.3);
- c) CD^* 批 (见 8.2.3.4)。

8.2.3.2 A 和 FFP

8.2.3.2.1 从 3 个批次每批增量剂量系列确定 20 个样品中至少 1 个阴性的最低剂量。指定这个剂量为某批产品的 ffp 并找出 3 个 ffp 的中值。如果 2 批或者 3 批产品有同样的 ffp,选择阳性数较高或最高的批的剂量为中值 ffp。

8.2.3.2.2 用中值 ffp 的无菌试验阳性数,查表 7,记录 A 值。

表 7 在中值 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 A 值(方法 2A)

| 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy | 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy |
|-----------------|----------|-----------------|----------|
| 19 | 0.00 | 9 | 0.79 |
| 18 | 0.13 | 8 | 0.87 |
| 17 | 0.22 | 7 | 0.95 |
| 16 | 0.31 | 6 | 1.05 |
| 15 | 0.38 | 5 | 1.15 |
| 14 | 0.45 | 4 | 1.28 |
| 13 | 0.52 | 3 | 1.43 |
| 12 | 0.58 | 2 | 1.65 |
| 11 | 0.65 | 1 | 2.00 |
| 10 | 0.72 | 0 | 2.00 |

注：计算 A 见式(1)：

$$A = 2 \text{ kGy} \times \frac{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/n)}{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/19)} \dots\dots\dots(1)$$

式中的 n 是无菌试验阴性数(See Davis et al., 1981^[8])。

8.2.3.2.3 用式(2)计算 FFP：

$$\text{FFP} = \text{中值 ffp} - A \dots\dots\dots(2)$$

8.2.3.3 D^*

8.2.3.3.1 对于 3 批产品中的每一批，用以下任意方法确定 d^* ：

- 找出所有无菌试验均阴性的两个连续剂量中较低的剂量，在随后的增量剂量试验系列中阳性不得多于 1；
- 找出 20 个样品出现一个阳性的最低剂量，紧随前后的是所有样品均阴性的增量剂量。

8.2.3.3.2 如果三批中的任何一批都不能满足 8.2.3.3.1 a) 或 b) 的标准，剂量递增试验不成功。在这种情况下，在对试验方法做了检查并实施了纠正的前提下，可以重复剂量增量试验。

8.2.3.3.3 规定 D^* 如下：

- 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* < 5 \text{ kGy}$ ，则中间批 d^* 就成为 D^* ；或
- 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* \geq 5 \text{ kGy}$ ，则最高批 d^* 就成为 D^* 。

8.2.3.4 CD^* 批

找出 $d^* = D^*$ 的批次并将其标定为 CD^* 批。如果一个以上的批 d^* 等于 D^* ，则随机选定这些批中的任何一批为 CD^* 批。保留在方法 2A 的步骤 3 中使用的 CD^* 批样品。从 3 批样品中留下的样品的保存条件应能防止微生物的生长。第 4 批产品可以作为 CD^* 批。

8.2.4 步骤 3：完成验证剂量试验

8.2.4.1 用 D^* 辐射 CD^* 批的 100 件产品单元。测定实施剂量并将测定的最大剂量标定为 DD^* 。 DD^* 可在 D^* 的基础上有 +1.0 kGy 或 +10% 的变化，取其中较大值。如果产品得到的最大剂量和最

低剂量的算术平均值小于 D^* 的 90%，则该验证剂量试验可用 CD^* 批的另外 100 个产品单元重做。如果产品得到的最大剂量和最低剂量的算术平均值小于 D^* 的 90%，且无菌试验的结果被接受，不必重做验证剂量试验。

8.2.4.2 根据 ISO 11137-2(见 5.4.1)对产品单元独立实施无菌试验并记录阳性试验数。定义阳性数为 CD^* 。

8.2.5 步骤 4:结果的考虑

从本试验得到首次无阳性的剂量(FNP):

- a) 如果 $CD^* \leq 2$, $FNP = DD^*$;
- b) 如果 $2 < CD^* < 10$, $FNP = DD^* + 2.0$ kGy;
- c) 如果 $9 < CD^* < 16$, $FNP = DD^* + 4.0$ kGy;
- d) 如果 $CD^* > 15$, 应分析情况,采取纠正措施,重新确定 D^* 。

8.2.6 步骤 5:建立灭菌剂量

8.2.6.1 依据 FFP 和 FNP 的不同,使用式(3)或式(4),由 FFP 和 FNP 值测定 DS 。

当 $(FNP - FFP) < 10$ kGy,使用式(3):

$$DS = 2 + 0.2(FNP - FFP) \dots\dots\dots(3)$$

注:在使用式(3)时,如果 $(FNP - FFP) < 0$,设定 $(FNP - FFP) = 0$

当 $(FNP - FFP) \geq 10$ kGy,用式(4):

$$DS = 0.4(FNP - FFP) \dots\dots\dots(4)$$

8.2.6.2 用式(5)建立 D^{**} :

$$D^{**} = DD^* + (\lg CD^*)(DS) \dots\dots\dots(5)$$

注:如果 $CD^* = 0$,设定 $\lg CD^* = 0$ 。

8.2.6.3 用式(6)计算灭菌剂量:

$$\text{灭菌剂量} = D^{**} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2)(DS) \dots\dots\dots(6)$$

式中:

- D^{**} ——对样品提供 10^{-3} SAL 的最终估计剂量;
- SAL ——产品预先选定的无菌保证水平;
- SIP ——用于测定 D^{**} 和 DS 使用的样品单元;
- DS ——杀灭 90% 经过 DD^* 辐照后存活下来的微生物的估计剂量。

剂量计算数据应报告到小数点后一位。

注:当产品份额使用在设定剂量时,式(6)中的 $\lg SIP$ 提供了一个校正因子。

8.3 方法 2B 的程序

8.3.1 总则

8.3.1.1 在使用方法 2B 时,应满足以下 3 点要求:

- a) 使用整个产品为产品单元 ($SIP = 1.0$);
- b) 用任何增量剂量辐照后,观察到的无菌试验的阳性数不得超过 14 个;
- c) FNP 不超过 5.5 kGy。

8.3.1.2 在使用方法 2B 时,应依照以下 5 步。

注:实例见 11.2.4。

8.3.2 步骤 1:选择 SAL 并获得产品样本

8.3.2.1 记录预使用产品的 SAL。

8.3.3.2 依据 5.1、5.2 和 5.3,从 3 个独立的生产批的每一批中至少选择 260 件产品单元。

8.3.3 步骤 2:完成增量剂量实验

8.3.3.1 总则

8.3.3.1.1 对 3 批产品的每一批,用一个剂量系列中的每一个剂量辐照 20 个产品单元,一个剂量系列至少有 8 个剂量,从 1 kGy 开始,以 1 kGy 的标称剂量增加。测定每一个增量剂量,每一个标称增量剂量的最大值随后用于识别 ffp 和 d^* ,这些剂量可以在标称增量剂量的 ± 0.5 kGy 或 $\pm 10\%$ 变化,取较大值。如果最高和最低剂量的算术平均值小于给定剂量的最低限,使用这个增量剂量辐照另外 20 个产品单元。

8.3.3.1.2 按照 ISO 11737-2(见 5.4.1)对辐照过的产品单元逐个进行无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

8.3.3.1.3 从该试验结果中获得下列数据:

- a) A 和 FFP (见 8.3.3.2);
- b) D^* (见 8.3.3.3);
- c) CD^* 批 (见 8.3.3.4)。

8.3.3.2 A 和 FFP

8.3.3.2.1 从 3 批中的每一批的增量剂量系列确定 20 个样品中至少 1 个是阴性的最低剂量。指定这个剂量为某批产品的 ffp,并从 3 个 ffp 中找出中值。如果 2 批或 3 批有同样的 ffp,选择阳性数较高或最高的批的剂量作为中值 ffp。

8.3.3.2.2 根据经过中值 ffp 辐射后无菌试验的阳性数从表 8 查出 A。

表 8 在中值 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 A 值(方法 2B)

| 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy | 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy |
|-----------------|----------|-----------------|----------|
| 14 | 0.22 | 6 | 0.52 |
| 13 | 0.26 | 5 | 0.58 |
| 12 | 0.29 | 4 | 0.64 |
| 11 | 0.32 | 3 | 0.72 |
| 10 | 0.36 | 2 | 0.82 |
| 9 | 0.40 | 1 | 1.00 |
| 8 | 0.44 | 0 | 1.00 |
| 7 | 0.48 | | |

注:计算 A 见式(7):

$$A = 1 \text{ kGy} \times \frac{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/n)}{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/19)} \dots\dots\dots (7)$$

式中的 n 是无菌试验阴性数(See Davis et al., 1981^[8])。

8.3.3.2.3 由式(2)计算 FFP,见 8.2.3.2.3。

8.3.3.3 D^*

8.3.3.3.1 对 3 批中的每一批用以下方法中的任意一种方法确定 d^* :

- a) 找出所有无菌试验均阴性的两个连续剂量中较低的剂量,在随后的增量剂量试验系列中阳性不得多于1;
- b) 找出20个样品出现一个阳性的最低剂量,紧随前后的是所有样品均阴性的增量剂量。

8.3.3.3.2 如果3批产品的每一批都不能满足8.3.3.3.1 a)或b)的要求,增量剂量试验失败,在这种情况下,在对试验方法做了检查并实施了纠正的前提下,可以重复剂量增量试验。

8.3.3.3.3 规定 D^* 如下:

- a) 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* < 5$ kGy,则中间批 d^* 就成为 D^* ;或
- b) 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* \geq 5$ kGy,则最高批 d^* 就成为 D^* 。

8.3.3.4 CD^* 批

找出 D^* 等于 d^* 的批次并将其标定为 CD^* 批。如果一个以上的批 d^* 等于 D^* ,则随机选定这些批中的任何一批为 CD^* 批。保留在方法2B的步骤3中使用的 CD^* 批样品。从3批样品中留下的样品的保存条件应能防止微生物的生长。第4批产品可以作为 CD^* 批。

8.3.4 步骤3:完成验证剂量试验

8.3.4.1 用 D^* 辐射 CD^* 批的100件产品单元。测定实施剂量并将测定的最大剂量标定为 DD^* 。 DD^* 可在 D^* 的基础上有+1.0 kGy或+10%的变化,取其中较大值。如果产品得到的最大剂量和最低剂量的算术平均值小于 D^* 的90%,则该验证剂量试验可用 CD^* 批的另外100个产品单元重做。如果产品得到的最大剂量和最低剂量的算术平均值小于 D^* 的90%,且无菌试验的结果是可接受的,验证剂量试验不必重复。

8.3.4.2 根据ISO 11137-2(见5.4.1)对产品单元独立实施无菌试验并记录阳性试验数。定义阳性数为 CD^* 。

8.3.5 步骤4:结果的考虑

从本试验得到首次无阳性的剂量(FNP):

- a) 如果 $CD^* \leq 2$, $FNP = DD^*$;
- b) 如果 $2 < CD^* < 10$, $FNP = DD^* + 2.0$ kGy;
- c) 如果 $9 < CD^* < 16$, $FNP = DD^* + 4.0$ kGy;
- d) 如果 $CD^* > 15$, 应分析情况,采取纠正措施,重新确定 D^* 。

8.3.6 步骤5:建立灭菌剂量

8.3.6.1 依据FFP和FNP的不同,使用式(8),由FFP确定DS:

$$DS = 1.6 + 0.2(FNP - FFP) \dots\dots\dots (8)$$

注:在使用式(8)时,如果 $(FNP - FFP) < 0$,设定 $(FNP - FFP) = 0$ 。

8.3.6.2 用式(5)建立 D^{**} (见8.2.6.2)。

注:如果 $CD^* = 0$,设定 $[\lg(CD^*)] = 0$ 。

8.3.6.3 用式(9)计算灭菌剂量:

$$DS = D^{**} + (-\lg SAL - 2)(DS) \dots\dots\dots (9)$$

式中:

- D^{**} ——达到 $SAL10^{-2}$ 的最终估计剂量;
- SAL ——预先选定的无菌保证水平;
- DS ——杀灭90%经过 DD^* 辐射后存活下来的微生物的估计剂量。

9 VD_{max}方法——25 kGy 或 15 kGy 作为灭菌剂量的证实

9.1 原理

从操作上看,证实选定的灭菌剂量的方法类似于剂量设定方法 1(见第 7 章),需要测定生物负载和完成验证剂量试验。

在实施证实中,灭菌前存在于产品中的生物负载的辐射抗力低于微生物群体的最大辐射抗力是取得 SAL 10^{-6} 灭菌剂量的前提。以 SAL 10^{-1} 的剂量作为验证剂量辐照 10 件产品。剂量(最大验证剂量,VD_{max})既体现了生物负载水平的特点又体现了与之相连的最大抗力特点。在建立特别生物负载水平的最大抗力中,需计算 SDR 各个成分的抗力的变化(见表 3)。高抗力的 SDR 的成分对达到 SAL 10^{-6} 有极大的作用,而高抗力的 SDR 的成分是定义最大抗力的依据,这是证实试验的基础。因此,同方法 1 一样,使用 SDR 的保守水平,见 Kowalsik 和 Tallentire 1999^[14]; Kowalsik\Aoshuang 和 Tallentire, 2000^[13]; Kowalsik 和 Tallentire, 2003^[15]。

在实践中,生物负载的确定是平均生物负载的结果。与这个生物负载相关的 VD_{max} 剂量可以从表中读出。验证剂量试验依据这个剂量实施。10 件产品单元或份额暴露于验证剂量,立即对每件样品逐个地实施无菌试验,如果 10 个无菌试验中不超过一个阳性,预选择的灭菌剂量就被证实了。

本部分给出的 VD_{max} 方法是用于选择灭菌剂量 25 kGy 和 15 kGy 的。25 kGy 的方法可用于平均生物负载小于或等于 1 000(见 9.2 或 9.3)的产品。15 kGy 的方法仅用于平均生物负载 ≤ 1.5 (见 9.4 或 9.5 和表 10)的产品。15 kGy 的 VD_{max} 方法提供了方法 1 之外的另一种用于低生物负载产品建立灭菌剂量的方法。为了区别这两种方法,将验证剂量值与 VD_{max} 联用,在 VD_{max} 的上角写上剂量 25 或 15,即:VD_{max}²⁵ 和 VD_{max}¹⁵。

注:查看表 9 中的 VD_{max}²⁵ 中各种平均生物负载变化水平,可看到生物负载水平与 VD_{max} 值之间的变化关系,随着生物负载增加到 80,VD_{max} 值如预测逐渐增加。然而,在生物负载到达 80 时,VD_{max}²⁵ 值最高,对于再增加的生物负载,相应的 VD_{max} 下降。在 VD_{max}¹⁵ 中(见表 10),也可见生物负载增加而 D_{max}¹⁵ 值下降。这是由于 VD_{max} 方法与方法 1 有同样的保守度的必然结果。

9.2 多生产批使用 VD_{max}²⁵ 的程序

9.2.1 总则

9.2.1.1 这个方法仅用于平均生物负载 $\leq 1\ 000$ 的产品。

9.2.1.2 使用 VD_{max}²⁵,产品的平均生物负载 ≤ 0.9 并使用完整产品,依照表 9,平均生物负载大于 0.9 时可以使用 SIP。

9.2.1.3 实施 VD_{max}²⁵ 有以下 5 步。

注:实例见 11.3。

9.2.2 步骤 1:获得产品样品

依据 5.1、5.2 和 5.3,从 3 个独立的生产批的每一批至少选择 10 件产品单元。

9.2.3 步骤 2:确定平均生物负载

9.2.3.1 在测定生物负载中使用校正因子(见 ISO 11737-1)。

9.2.3.2 测定所选择产品单元中的每一件的生物负载并计算:

- a) 3 批产品中的每一批产品的平均生物负载(批平均);
- b) 选择的所有产品单元中的每一件的平均生物负载(总平均生物负载)。

注：生物负载一般通过确定单个产品单元得到，但当生物负载低(例如： <10)时，将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上，有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

9.2.3.3 比较 3 个批平均与总平均生物负载，确定是否有任何一个批平均大于总平均生物负载的两倍或多倍。

9.2.4 步骤 3: 获得 VD_{max}^{25}

用下述条件之一从表 9 中获得一个 VD_{max}^{25} ：

- a) 如果一个或多个批平均 $\geq 2 \times$ 总平均生物负载，取最高批平均；
- b) 如果每一批的批平均 $< 2 \times$ 总平均生物负载，取总平均值。

当 $SIP=1.0$ ，如果表 9 中没有要查的平均生物负载，使用表中平均生物负载值最近的且大于计算的生物负载的值。

当 $SIP < 1.0$ ，用 SIP 平均生物负载除以 SIP 得到完整产品的生物负载。如果表 9 中没有给出计算的平均生物负载，使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值，查找 $SIP=1.0$ VD_{max}^{25} 值和相关的减少因子。

注：平均生物负载 ≤ 0.9 (见 9.2.1.2) 的产品不允许使用 $SIP < 1.0$ 。

表 9 平均生物负载 $\leq 1\ 000$ 的 VD_{max}^{25} 和 SIP 剂量减少因子

| 平均生物负载 | $SIP=1.0$ VD_{max}^{25} kGy | SIP 剂量 减少因子 kGy | 平均生物负载 | $SIP=1.0$ VD_{max}^{25} kGy | SIP 剂量 减少因子 kGy |
|------------|-------------------------------------|-------------------------|--------|-------------------------------------|-------------------------|
| ≤ 0.1 | 0.0 | n/a^a | 3.5 | 5.9 | 3.82 |
| 0.15 | 0.9 | n/a^a | 4.0 | 6.1 | 3.79 |
| 0.20 | 1.4 | n/a^a | 4.5 | 6.2 | 3.76 |
| 0.25 | 1.8 | n/a^a | 5.0 | 6.3 | 3.73 |
| 0.30 | 2.2 | n/a^a | 5.5 | 6.5 | 3.71 |
| 0.35 | 2.5 | n/a^a | 6.0 | 6.6 | 3.69 |
| 0.40 | 2.7 | n/a^a | 6.5 | 6.7 | 3.67 |
| 0.45 | 2.9 | n/a^a | 7.0 | 6.7 | 3.65 |
| 0.50 | 3.1 | n/a^a | 7.5 | 6.8 | 3.64 |
| 0.60 | 3.4 | n/a^a | 8.0 | 6.9 | 3.62 |
| 0.70 | 3.6 | n/a^a | 8.5 | 7.0 | 3.61 |
| 0.80 | 3.8 | n/a^a | 9.0 | 7.0 | 3.59 |
| 0.90 | 4.0 | n/a^a | 9.5 | 7.1 | 3.58 |
| 1.0 | 4.2 | 4.17 | 10 | 7.1 | 3.57 |
| 1.5 | 4.8 | 4.05 | 11 | 7.2 | 3.55 |
| 2.0 | 5.2 | 3.97 | 12 | 7.3 | 3.53 |
| 2.5 | 5.5 | 3.91 | 13 | 7.4 | 3.51 |
| 3.0 | 5.7 | 3.86 | 14 | 7.5 | 3.50 |

表 9 (续)

| 平均生物负载 | SIP=1.0 VD _{max} ²⁵ kGy | SIP 剂量 减少因子 kGy | 平均生物负载 | SIP=1.0 VD _{max} ²⁵ kGy | SIP 剂量 减少因子 kGy |
|---|---|-----------------------|--------|---|-----------------------|
| 15 | 7.6 | 3.48 | 160 | 8.8 | 2.76 |
| 16 | 7.6 | 3.47 | 170 | 8.8 | 2.72 |
| 17 | 7.7 | 3.46 | 180 | 8.8 | 2.69 |
| 18 | 7.8 | 3.45 | 190 | 8.7 | 2.67 |
| 19 | 7.8 | 3.43 | 200 | 8.7 | 2.64 |
| 20 | 7.9 | 3.42 | 220 | 8.7 | 2.60 |
| 22 | 8.0 | 3.40 | 240 | 8.6 | 2.56 |
| 24 | 8.1 | 3.39 | 260 | 8.6 | 2.52 |
| 26 | 8.1 | 3.37 | 280 | 8.6 | 2.49 |
| 28 | 8.2 | 3.36 | 300 | 8.6 | 2.46 |
| 30 | 8.3 | 3.34 | 325 | 8.5 | 2.43 |
| 35 | 8.4 | 3.31 | 350 | 8.5 | 2.40 |
| 40 | 8.6 | 3.29 | 375 | 8.5 | 2.37 |
| 45 | 8.7 | 3.27 | 400 | 8.4 | 2.34 |
| 50 | 8.8 | 3.25 | 425 | 8.4 | 2.32 |
| 55 | 8.9 | 3.23 | 450 | 8.4 | 2.30 |
| 60 | 8.9 | 3.21 | 475 | 8.4 | 2.28 |
| 65 | 9.0 | 3.20 | 500 | 8.4 | 2.26 |
| 70 | 9.1 | 3.19 | 525 | 8.3 | 2.24 |
| 75 | 9.1 | 3.17 | 550 | 8.3 | 2.22 |
| 80 | 9.2 | 3.15 | 575 | 8.3 | 2.21 |
| 85 | 9.1 | 3.11 | 600 | 8.3 | 2.19 |
| 90 | 9.1 | 3.08 | 650 | 8.3 | 2.16 |
| 95 | 9.1 | 3.05 | 700 | 8.2 | 2.14 |
| 100 | 9.0 | 3.01 | 750 | 8.2 | 2.12 |
| 110 | 9.0 | 2.96 | 800 | 8.2 | 2.09 |
| 120 | 9.0 | 2.91 | 850 | 8.2 | 2.07 |
| 130 | 8.9 | 2.86 | 900 | 8.1 | 2.05 |
| 140 | 8.9 | 2.83 | 950 | 8.1 | 2.04 |
| 150 | 8.9 | 2.79 | 1 000 | 8.1 | 2.02 |
| 注：如果 VD _{max} ²⁵ = 0.0 kGy, 产品未辐照。 | | | | | |
| * 不适用；平均生物负载 ≤ 0.9, 全部产品 (SIP = 1.0) 被使用, 因此 SIP 剂量减少因子未给出。 | | | | | |

使用式(10)计算 SIP VD_{max}^{25} (见 Kowalski 和 Tallentire2003^[15]):

$$SIP \text{ } VD_{max}^{25} = (SIP = 1.0 \text{ } VD_{max}^{25}) + (SIP \text{ 剂量减少因子} \times \lg SIP) \dots\dots\dots (10)$$

9.2.5 步骤 4:完成验证剂量实验

9.2.5.1 从单一生产批中选择 10 件产品。实施步骤 4 需要的 10 件可以从生物负载检测的 3 批中选一批,也可以选能够代表常规生产水平的第 4 批产品。选择产品批应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.2.5.2 用从表 9 中得到的验证剂量或用式(10)计算出的 VD_{max}^{25} 值,哪个适合就用哪个,辐照 10 件产品单元,确定剂量。产品单元获得的最高剂量不能超过 VD_{max}^{25} 值的 10%。如果最大和最小剂量的算术平均值 < VD_{max}^{25} 值的 90%,验证剂量试验应重复。如果最大和最小剂量的算术平均值 < VD_{max}^{25} 值的 90%,无菌试验的结果可以接受,验证试验不必重复。

注:如果 $VD_{max}^{25} = 0.0$ kGy,不辐照产品单元。

9.2.5.3 根据 ISO 11737-2(见 5.4.1)对产品单元(见 9.2.5.2)逐个做无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

9.2.6 步骤 5:结果的解释

9.2.6.1 如果 10 件产品的无菌试验中阳性数不超过 1 件,就证实了 25 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.2.6.2 如果 10 件产品的无菌试验中有 2 件阳性,完成证实验证剂量试验(见 9.2.7)。

9.2.6.3 如果无菌试验中阳性数大于 2,则验证不被接受。

如果这个结果是由于实施了不正确的生物负载确定、不正确的无菌试验或不正确的传递验证剂量,实施了纠正措施后,验证剂量试验可以重复。

如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除,这个剂量证实方法无效,选择 25 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量(见第 6 章)。

9.2.7 证实验证剂量试验

9.2.7.1 总则

实施证实验证剂量试验(见 9.2.6.2)有以下 3 步(9.2.7.2、9.2.7.3 和 9.2.7.4)。

9.2.7.2 步骤 1:获得产品样品

从单一一批产品中至少取 10 件产品。这 10 件产品可以选自步骤 2(见 9.2.3)生物负载检测批中的一批,也可以选自步骤 4 的第 4 批(见 9.2.5),或任何一批能够代表常规生产条件的产品批。选择产品应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.2.7.3 步骤 2:完成验证剂量试验

9.2.7.3.1 如 9.2.4 确定用 VD_{max}^{25} 辐照 10 件产品的剂量,如果产品的最高剂量超过 VD_{max}^{25} 的 10%,验证剂量试验应重复。如果产品获得的最高和最低剂量的算术平均值 < VD_{max}^{25} 的 90%,证实验证剂量试验可重复。如果最高和最低剂量的算术平均值 < VD_{max}^{25} 的 90%,且无菌试验的结果是可接受的(见 9.2.7.4),验证试验不必重复。

9.2.7.3.2 按照 ISO 11737-2(见 5.4.1)对辐照过的产品单元逐个进行无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

9.2.7.4 步骤 3:结果的解释

9.2.7.4.1 如果 10 件产品单元无菌试验中没有阳性,原验证剂量试验和证实验证剂量试验的无菌试验

阳性总数为 2 件,证实被接受,因此,证实了 25 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.2.7.4.2 如果无菌试验中有任何阳性出现,不接受验证。

如果这个结果是由于实施了不正确的生物负载确定、实施了不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,实施了纠正措施后,证实验证剂量试验可以被重复。

如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除,这个剂量证实方法无效,选择 25 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量(见第 6 章)。

9.3 单生产批 VD_{\max}^{25} 方法程序

9.3.1 原理

这个方法是 VD_{\max}^{25} 方法的一种应用,且仅用于预定 25 kGy 作为灭菌剂量的单一生产批。

9.3.2 总则

9.3.2.1 这个方法仅用于平均生物负载 $\leq 1\ 000$ 的产品。

9.3.2.2 在应用 VD_{\max}^{25} 中,当产品的生物负载 ≤ 0.9 时,应参照表 9 使用完整的产品,当产品的生物负载 > 0.9 时,可使用 SIP。

9.3.2.3 在使用 VD_{\max}^{25} 方法的这种应用时,有以下 5 步。

9.3.3 步骤 1:获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3,从一批产品中至少选择 10 件产品单元。

9.3.4 步骤 2:确定平均生物负载

9.3.4.1 在生物负载确定中使用校正因子(见 ISO 11737-1)。

9.3.4.2 确定每一件选定的产品单元的生物负载并计算平均生物负载。

注:生物负载一般通过确定单个产品单元得到,但当生物负载低(例如: < 10)时,将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上,有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

9.3.5 步骤 3:获得 VD_{\max}^{25}

从表 9 获得验证剂量(VD_{\max}^{25})。

a) 当 $SIP = 1.0$ 时,如果表 9 中没有给出要查的平均生物负载,使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值。

b) 当 $SIP < 1.0$ 时,用 SIP 平均生物负载除以 SIP 得到完整产品($SIP = 1.0$)的平均生物负载,如果表 9 中没有给出要查的平均生物负载,使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值查找 $SIP = 1.0$ VD_{\max}^{25} 值和相关的减少因子。

注:平均生物负载 ≤ 0.9 (见 9.3.2.2)的产品不能使用 $SIP < 1.0$ 。

用式(10)计算 SIP VD_{\max}^{25} (见 9.2.4)。

9.3.6 步骤 4:完成验证剂量试验

9.3.6.1 从单一批产品中选择 10 件产品。

9.3.6.2 用从表 9 中获得的 VD_{\max} 或用式(10)导出的 VD_{\max} ,用两者中适合的一个,辐射 10 件产品单元或份额,确定剂量。如果产品单元获得的最大剂量超过验证剂量的 10%,而且灭菌剂量是用 VD_{\max}^{25} 建立的,验证剂量试验应重复。如果产品获得的最大和最小剂量的算术平均值小于 VD_{\max}^{25} 的 90%,验证

剂量试验需要重复。如果平均剂量 $<VD_{\max}^{25}$ 的90%，且无菌试验的结果是可接受的，验证试验不必重复。

注：如果 $VD_{\max}^{25}=0.0$ kGy，不辐照产品单元。

9.3.6.3 按照 ISO 11137-2(见 5.4.1)对辐照过的产品单元(见 9.3.6.2)逐个进行无菌试验，记录无菌试验的阳性数。

9.3.7 步骤 5: 结果的解释

9.3.7.1 如果 10 件产品单元的无菌试验中阳性数不超过 1 个，接受验证，也就证实了 25 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.3.7.2 如果 10 件产品单元的无菌试验中有 2 件阳性，完成证实验证剂量试验(见 9.2.7)。

9.3.7.3 如果无菌试验中的阳性数多于 2 件，则验证不被接受。

如果这个结果是由于实施了不正确的生物负载确定，不正确的无菌试验或不正确的验证剂量的传递，实施了纠正措施后可以重复验证剂量试验。

如果引起这个结果的原因不能被纠正措施消除，证实 25 kGy 作为灭菌剂量的方法无效，选择 25 kGy证实方法以外的方法建立灭菌剂量(见第 6 章)。

9.4 多批 VD_{\max}^{15} 方法的程序

9.4.1 总则

9.4.1.1 这种方法仅用于平均生物负载 ≤ 1.5 的产品。

9.4.1.2 根据表 10，在应用 VD_{\max}^{15} 方法中使用完整的产品(SIP=1.0)。

9.4.1.3 应用 VD_{\max}^{15} 方法有以下 5 步。

注：实例见 11.3。

9.4.2 步骤 1: 获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3，从 3 个独立的生产批中的每一批至少选择 10 件产品单元。

9.4.3 步骤 2: 确定平均生物负载

9.4.3.1 在确定平均生物负载中使用校正因子(见 ISO 11137-1)。

9.4.3.2 确定选定的每一件产品单元的生物负载并计算：

- a) 3 批产品中每一批产品的每一件产品单元上的平均生物负载(批平均)；
- b) 所有选定产品单元的每一件产品单元的平均生物负载(总平均生物负载)。

注：生物负载一般通过确定单个产品单元得到，但当生物负载低(例如： <10)时，将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上，有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

9.4.3.3 比较 3 批的平均生物负载与总平均生物负载，确定是否有一批的平均生物负载大于总平均生物负载的两倍或更多。

9.4.4 步骤 3: 获得 VD_{\max}^{15}

使用以下一个数据从表 10 中获得 VD_{\max}^{15} ：

- a) 如果一个或多个批的平均值 $\geq 2 \times$ 总平均生物负载，取最大的批平均值；
- b) 如果每一批的批平均 $< 2 \times$ 总平均生物负载，取总平均生物负载。

如果平均生物负载不在表 10 中，使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值。

表 10 平均生物负载 ≤ 1.5 的 VD_{\max}^{15} 值

| 平均生物负载 | SIP=1.0 VD_{\max}^{15} kGy | 平均生物负载 | SIP=1.0 VD_{\max}^{15} kGy |
|------------|------------------------------------|--------|------------------------------------|
| ≤ 0.1 | 0.0 | 0.50 | 1.8 |
| 0.15 | 0.5 | 0.60 | 2.0 |
| 0.20 | 0.9 | 0.70 | 2.2 |
| 0.25 | 1.1 | 0.80 | 2.3 |
| 0.30 | 1.3 | 0.90 | 2.2 |
| 0.35 | 1.5 | 1.0 | 2.1 |
| 0.40 | 1.6 | 1.5 | 1.7 |
| 0.45 | 1.7 | | |

注：如果 $VD_{\max}^{15} = 0.0$ kGy, 未辐射产品单元。

9.4.5 步骤 4: 完成验证剂量试验

9.4.5.1 从一个生产批选择 10 件产品单元。实施步骤 4 需要的 10 件产品单元可以从生物负载检测的 3 批中选一批,也可以选自第 4 批能够代表常规生产条件的产品批。选择供试产品批应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.4.5.2 用从表 10 获得的 VD_{\max}^{15} 辐射 10 件产品单元,确定剂量。如果产品获得的最大剂量超过验证剂量的 $+0.1$ kGy 或 $+10\%$,两者选择较大的,而且使用 VD_{\max}^{15} 建立灭菌剂量,验证剂量试验应重复。如果产品获得的最大和最小剂量的算术平均值小于 VD_{\max}^{15} 的 90% ,验证剂量试验可以重复。如果平均值小于 VD_{\max}^{15} 的 90% ,已实施了无菌试验,结果被接受,验证剂量试验不必重复。

注：如果 $VD_{\max}^{15} = 0.0$ kGy, 未辐射产品单元。

9.4.5.3 按照 ISO 11737-2(见 5.4.1)对辐照后的产品单元(见 9.4.5.2)逐个进行无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

9.4.6 步骤 5: 结果的解释

9.4.6.1 如果 10 件产品单元的无菌试验中阳性数不多于 1 个,接受验证试验,也就证实了 15 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.4.6.2 如果 10 件产品单元的无菌试验中有 2 个阳性,实施证实验证剂量试验(见 9.4.7)。

9.4.6.3 如果无菌试验的阳性数多于 2 个,验证不被接受。

如果结果是由于实施了不正确的生物负载确定、不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,实施纠正措施后,重复验证剂量试验。

如果引起这个结果的原因不能被纠正措施消除,证实 15 kGy 作为灭菌剂量的方法无效,选择 15 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量(见第 6 章)。

如果属于上述任何情况,验证剂量试验可以重复。

9.4.7 证实验证剂量试验

9.4.7.1 总则

实施证实验证剂量试验(见 9.4.6.2)有以下 3 步(9.4.7.2、9.4.7.3 和 9.4.7.4)。

9.4.7.2 步骤 1:获得产品样品

从一批产品中至少选 10 件产品单元,用于证实验证剂量试验的这 10 件产品单元可以选自步骤 2 生物负载测定批中的一批,也可以选自步骤 4(见 9.4.5)的第 4 批,还可以选代表常规生产条件的产品批的产品。选择产品应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.4.7.3 步骤 2:完成证实验证剂量试验

9.4.7.3.1 用根据 9.4.4 确定的 VD_{max}^{15} 辐射 10 件产品单元,确定剂量。如果产品单元获得的最大剂量大于验证剂量的 10%,用 VD_{max}^{15} 建立灭菌剂量,验证剂量试验应重复。如果产品单元获得的最大和最小剂量的算术平均值小于 VD_{max}^{15} 的 90%,验证剂量试验可以重复。如果平均剂量小于 VD_{max}^{15} 的 90%,且无菌试验的结果是可接受的,验证剂量试验不必重复。

9.4.7.3.2 按照 ISO 11737-2(见 5.4.1),对辐射后的产品单元逐个进行无菌试验,记录无菌试验的阳性数。

9.4.7.4 步骤 3:结果的解释

9.4.7.4.1 如果 10 件产品单元的无菌试验中的没有阳性,原验证剂量试验和证实验证剂量试验的无菌试验阳性试验总数为 2 个,接受验证,也就证实了 15 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.4.7.4.2 如果无菌试验有多于 2 个阳性,验证不被接受。

如果结果是由于实施了不正确的生物负载确定、不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,实施纠正措施后,重复证实验证剂量试验。

如果引起这个结果的原因不能被纠正措施消除,证实 15 kGy 作为灭菌剂量的方法无效,选择 15 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量(见第 6 章)。

9.5 单生产批的 VD_{max}^{15} 方法程序

9.5.1 原理

这种方法是 VD_{max}^{15} 在单一生产批中证实 15 kGy 可以作为灭菌剂量的应用。

9.5.2 总则

9.5.2.1 这种方法限于平均生物负载 ≤ 1.5 。

9.5.2.2 根据表 10,在应用 VD_{max}^{15} 方法中使用完整的产品(SIP=1.0)。

9.5.2.3 VD_{max}^{15} 的这种应用有 5 步(9.5.3~9.5.7)。

9.5.3 步骤 1:获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3,从单一批选择至少 10 件产品单元。

9.5.4 步骤 2:确定平均生物负载

9.5.4.1 在生物负载确定中使用校正因子(见 ISO 11737-1)。

9.5.4.2 确定每一件选定的产品单元的生物负载并计算平均生物负载。

注：生物负载一般通过确定单个产品单元得到，但当生物负载低（例如： <10 ）时，将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上，有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

9.5.5 步骤 3：获得 VD_{max}^{15}

从表 10 获得 VD_{max}^{15} ，如果平均生物负载不在表 10 中，用表中最近的大于计算的平均生物负载的值。

9.5.6 步骤 4：完成验证剂量试验

9.5.6.1 从单一批选择 10 件产品单元。

9.5.6.2 用从表 10 得到的 VD_{max}^{15} 辐照 10 件产品单元。测定剂量。如果产品单元获得的最大剂量高于验证剂量的 $+0.1$ kGy 或 $+10\%$ ，两者选较大的，用 VD_{max}^{15} 建立灭菌剂量，验证剂量试验应重复。如果产品单元获得的最大和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90% ，验证剂量试验可以重复。

注：如果 $VD_{max}^{15} = 0.0$ kGy，不辐照产品单元。

9.5.6.3 按照 ISO 11737-2（见 5.4.1），对辐照后的产品单元（见 9.5.6.2）进行无菌试验，并记录无菌试验的阳性数。

9.5.7 步骤 5：结果的解释

9.5.7.1 如果 10 件产品单元的无菌试验中阳性数不超过 1 个，接受验证，并证实了 15 kGy 可以作为灭菌剂量。

9.5.7.2 如果 10 个无菌试验中阳性数是 2 个，完成证实验证剂量试验。

9.5.7.3 如果无菌试验的阳性数超过 2 个，验证不被接受。

如果结果是由于实施了不正确的生物负载确定、不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量，实施纠正措施后，重复验证剂量试验。

如果引起这个结果的原因不能被纠正措施消除，证实 15 kGy 作为灭菌剂量的方法无效，选择 15 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量（见第 6 章）。

如果属于上述任何情况，则验证剂量试验可以重复。

10 灭菌剂量审核

10.1 目的和频度

一旦建立了灭菌剂量，进行周期性审核的目的是确定灭菌剂量的持续适宜性。实施审核的频度按照 GB 18280.1—2015 中的 12.1 确定。产品不生产时不需灭菌剂量审核。灭菌剂量审核与对生产环境、生产控制以及生物负载确定的检查结合使用。如检查显示缺乏控制，应采取措施。

10.2 使用方法 1 或方法 2 建立的灭菌剂量的审核程序

10.2.1 总则

10.2.1.1 在用方法 1 或方法 2 建立灭菌剂量的灭菌剂量审核中，使用的 SIP 应等同于原建立灭菌剂量时使用的 SIP。

10.2.1.2 实施灭菌剂量审核有以下 4 步（10.2.2~10.2.5）。

注：实例见 11.4 和 11.5。

10.2.2 步骤 1: 获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3, 从一批产品中至少选择 110 件产品单元。

10.2.3 步骤 2: 确定平均生物负载

确定 10 件产品单元中的每一件生物负载并计算平均生物负载。如果在建立原始灭菌剂量时使用了校正因子(见 ISO 11737-1), 在灭菌剂量审核中使用同样的校正因子。

注 1: 生物负载一般通过确定单个产品单元得到, 但当生物负载低(例如: <10)时, 将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上, 有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

注 2: 生物负载数据在灭菌剂量审核时并不用于获得验证剂量。这些数据用于监视与控制(例如: 趋势分析、灭菌剂量审核失败的调查或降低灭菌剂量审核频度)。

10.2.4 步骤 3: 完成验证剂量试验

10.2.4.1 适当时, 用验证剂量或 D^{**} 辐射 100 件产品单元, 这个剂量是在原剂量设定试验或随后的剂量设定试验中设定的。测定剂量, 如产品单元获得的最高剂量超过验证剂量或 D^{**} 的 10%, 验证剂量试验应重复。如产品单元获得的最高和最低验证剂量的算术平均值低于验证剂量或 D^{**} 的 90%, 灭菌剂量审核可以重复。如剂量的算术平均值 $<$ 验证剂量的 90%, 且无菌试验的结果是可接受的(见 10.2.5), 灭菌剂量审核不必重复。

10.2.4.2 对辐射后的产品单元(见 10.2.4.1)逐个进行无菌试验, 使用原剂量设定试验中使用的培养基和培养条件, 记录无菌试验的阳性数。

10.2.5 步骤 4: 结果的解释

10.2.5.1 如 100 件产品单元的无菌试验中阳性数不多于 2 个, 验证被接受。

10.2.5.2 如 100 件产品单元的无菌试验中有 3 个~4 个阳性, 而且结果并不是由于实施了不正确的无菌试验或不正确的传递验证剂量, 应立即增加灭菌剂量(见 10.2.6)。使用另外 100 件产品单元及原灭菌剂量审核中使用的验证剂量或 D^{**} 重复灭菌剂量审核。按照 10.2.5.5 解释重复灭菌剂量审核的结果。

10.2.5.3 如 100 件产品单元的无菌试验中有 5 个~15 个阳性数, 这个灭菌剂量不够, 应立即增加灭菌剂量(见 10.2.5)。

如果无菌试验中有 5 个或更多的阳性, 其结果可以归咎于实施了不正确的无菌试验或不正确地传递验证剂量, 实施纠正措施和重复灭菌剂量审核。按照 10.2.5.5 解释结果。

如果无菌试验中有 5 个或更多的阳性不是由于上述一个或多个情况引起的, 验证不被接受, 先前建立的灭菌剂量无效。使用其他方法重新建立灭菌剂量(见第 6 章)并增加灭菌剂量直至重新建立灭菌剂量完成。

10.2.5.4 如果无菌试验中有多于 15 个阳性, 不能增加灭菌剂量。如果这个结果并不是由于实施了不正确的无菌试验或不正确地传递验证剂量, 废除先前建立的灭菌剂量, 使用其他方法重建灭菌剂量之前, 不能继续进行灭菌加工(见第 6 章)。

10.2.5.5 重复灭菌剂量审核结果的解释按照 10.2.5.2 或 10.2.5.3:

- a) 如果 100 件产品单元无菌试验的阳性不多于 2 个, 对环境、生产控制和生物负载检测的检查表明没有数据超限, 可以继续使用原灭菌剂量;
- b) 如果 100 件产品单元无菌试验的阳性有 3 个~4 个, 立即重新建立灭菌剂量, 使用增加剂量继

- 续辐射直至重新建立新的灭菌剂量工作的完成；
- c) 如果 100 件产品单元无菌试验的阳性有 5 个~15 个,使用其他方法(见第 6 章)重新建立灭菌剂量,使用增加剂量继续辐射直至重新建立新的灭菌剂量工作的完成；
- d) 如果 100 件产品单元无菌试验的阳性有 15 个以上,不能增加灭菌剂量,废除先前建立的灭菌剂量,使用其他方法(见第 6 章)建立灭菌剂量完成之前不能进行灭菌加工。

10.2.6 方法 1、方法 2A 或 2B 中增加灭菌剂量

10.2.6.1 总则

使用方法 1、方法 2A 和 2B 建立灭菌剂量中增加剂量是依据 Herring 1999^[11]的提议,它综合考虑了灭菌剂量审核失败的原因、设定方法 2 的基本理论以及产品中生物负载中抗力最强的微生物数量的保守的估计。

如无菌试验中多于 15 个阳性,不能增加灭菌剂量,废除先前使用的灭菌剂量,重新建立灭菌剂量之前不能继续辐照。

10.2.6.2 步骤 1:分析失败的灭菌剂量审核的数据

- a) 确定灭菌剂量审核测量出的最高剂量,把这个值定为“最大审核剂量”；
- b) 记录灭菌剂量审核(见 10.2.5.2 和 10.2.5.3)中无菌试验的阳性数,把这个值定为“审核的阳性数”。

10.2.6.3 步骤 2:确定外推因子

- a) 根据审核的阳性数,使用式(11)或式(12)确定 E 值。

如审核的阳性数是 3 个~9 个,包括 9 个,使用式(11):

$$E = \text{“最大审核剂量”} + 2 \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (11)$$

如审核阳性数是 10~15,包括 15,使用式(12):

$$E = \text{“最大审核剂量”} + 4 \text{ kGy} \quad \dots\dots\dots (12)$$

- b) 根据 $(E-1)$ 值,用式(13)或式(14)计算外推因子。

如 $(E-1) \leq 9$,用式(13):

$$\text{外推因子} = 2 + 0.2(E - 1) \quad \dots\dots\dots (13)$$

如 $(E-1) > 9$ 并 ≤ 15 ,用式(14):

$$\text{外推因子} = 0.4(E - 1) \quad \dots\dots\dots (14)$$

如使用式(13)或式(14)计算出的值大于 4.2 kGy,设定外推因子=4.2 kGy。

10.2.6.4 步骤 3:计算调整剂量(达到 $SAL10^{-2}$ 的剂量)

使用式(15)计算调整剂量。

$$\text{调整剂量} = \text{最大审核剂量} + \lg(\text{“审核的阳性数”})(\text{外推因子}) \quad \dots\dots\dots (15)$$

10.2.6.5 步骤 4:计算增加灭菌剂量

对方法 1 和方法 2A,用式(16)计算增加灭菌剂量。

$$\text{增加的灭菌剂量} = \text{调整剂量} + [-\lg(SAL) - \lg(SIP) - 2](\text{外推因子}) \quad \dots\dots\dots (16)$$

对于方法 2B,用式(17)计算增加灭菌剂量。

$$\text{增加的灭菌剂量} = \text{调整剂量} + [-\lg(\text{SAL}) - 2] (\text{外推因子}) \dots\dots\dots (17)$$

10.3 使用 VD_{\max} 方法证实灭菌剂量的审核程序

10.3.1 总则

10.3.1.1 VD_{\max} 方法的灭菌剂量审核使用的 SIP 与原剂量证实中使用的等同。

10.3.1.2 灭菌剂量审核分为 4 步。

10.3.2 步骤 1: 获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3,至少从一批产品中选择 20 件产品单元。

10.3.3 步骤 2: 确定平均生物负载

10.3.3.1 与原灭菌剂量证实中使用同样的校正因子(见 ISO 11737-1)。

10.3.3.2 一批至少 10 件产品单元做生物负载确定,计算平均生物负载。

注 1: 生物负载一般通过确定单个产品单元得到,但当生物负载低(例如: <10)时,将 10 件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上,有产品份额的产品应选择大一些的产品份额。

注 2: 生物负载数据在灭菌剂量审核时并不用于获得验证剂量。这些数据用于监视与控制(例如:趋势分析、灭菌剂量审核失败的调查或降低灭菌剂量审核频度)。

10.3.4 步骤 3: 完成验证剂量试验

10.3.4.1 辐射 10 件产品,确定剂量,最大剂量不能超过验证剂量的 $+0.1 \text{ kGy}$ 或 $+10\%$ 中大的那个,如果最高和最低验证剂量的算术平均值低于 VD_{\max} 的 90% ,用另外 10 件产品,验证剂量试验可以重复。如果最高和最低验证剂量的算术平均值低于 VD_{\max} 的 90% ,且无菌试验的结果是可接受的,验证剂量试验不必重复。如果最高剂量超过 VD_{\max} 的 10% ,验证剂量试验可以重复,并采取纠正措施。

10.3.4.2 剂量审核的无菌试验使用的培养基和培养条件沿用设定灭菌剂量中使用的条件并记录阳性试验数。

10.3.5 步骤 4: 结果的解释

10.3.5.1 如果 10 件产品单元的无菌试验中阳性数不多于 1 个阳性,剂量审核完成。

10.3.5.2 如果 10 件产品单元的无菌试验中阳性数有 2 个阳性,实施证实灭菌剂量审核(见 10.3.6)。

10.3.5.3 如果 10 件产品单元中有 3 件或多于 3 件的阳性,结果不是由于不正确的无菌试验,或验证剂量的不正确传递,灭菌剂量不适宜。

a) 如果 10 件产品单元中有 3 个~6 个阳性,结果不是由于不正确的无菌试验,或验证剂量的不正确传递,立即增加剂量。废除先前设立的灭菌剂量,增加灭菌剂量直至使用其他方法建立新的灭菌剂量。

b) 如果 10 件产品单元中有 7 个或更多的阳性,结果不是由于不正确的无菌试验,或验证剂量的不正确传递,废除先前设立的灭菌剂量,不能增加灭菌剂量,在使用其他方法建立灭菌剂量之前不能进行辐照。

如果无菌试验中有 3 个或更多阳性是由于不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,实施纠

正措施,重复灭菌剂量审核。根据 10.3.5 解释结果。

当失败归结于生产过程、环境、成分的变化,确定发生变化的时间以确定受影响的产品批。评价已放行的产品的 SAL,确定继续使用的风险。对 SAL 的评估应延续到灭菌剂量的重新建立。

10.3.6 灭菌剂量审核的证实

10.3.6.1 总则

10.3.6.1.1 在用 VD_{max} 方法建立灭菌剂量的灭菌剂量审核中,使用的 SIP 应等同于原证实灭菌剂量时使用的 SIP。

10.3.6.1.2 实施证实灭菌剂量审核需要 3 步。

10.3.6.2 步骤 1:获得产品样品

根据 5.1、5.2 和 5.3,至少从一批产品中选择 10 件产品单元。用于证实灭菌剂量审核的这 10 件产品单元既可以选 10.3.2 原灭菌剂量审核(见 10.3.2)的验证剂量试验产品批,也可以选自之后能够代表常规生产的第二批。应该考虑所选择的生产批支持微生物生长的能力。

10.3.6.3 步骤 2:完成证实验证剂量试验

10.3.6.3.1 用原证实灭菌剂量时使用的方法 VD_{max}^{25} 或 VD_{max}^{15} (分别见 9.2 和 9.3,或 9.4 和 9.5)辐射 10 件产品单元。测定剂量。产品单元获得的最大剂量不能超过 VD_{max} 的 +0.1 kGy 或 +10%,以较大的为准。如果产品单元获得的最高和最低剂量的算术平均值 $<VD_{max}$ 的 90%,证实灭菌剂量审核可以重复。如果算术平均值 $<VD_{max}$ 的 90%,且无菌试验的结果是可接受的(见 10.3.6.4),验证试验不必重复。如果最高剂量超过验证剂量的 10%,采取了纠正措施后,验证剂量试验可以重复。

10.3.6.3.2 对每件辐射后的产品单元逐个实施无菌试验,使用的培养基和培养条件与原剂量证实试验相同,记录无菌试验的阳性数。

10.3.6.4 步骤 3:结果的解释

10.3.6.4.1 如果 10 件产品单元的无菌试验没有阳性,灭菌剂量的验证和证实验证剂量试验的无菌试验阳性数总计 2 件,接受验证,也就证实了灭菌剂量。

10.3.6.4.2 如果证实验证剂量试验中 10 件产品单元的无菌试验中有 1 个或多于 1 个的阳性,结果不是由于实施了不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,灭菌剂量不适用。

- a) 如果证实验证剂量试验中 10 件产品单元的无菌试验中有 1 个~4 个阳性,结果不是由于实施了不正确的无菌试验或不正确地传递验证剂量,立即增加剂量(见 10.3.7)。废除先前建立的灭菌剂量,增加灭菌剂量直至使用其他方法(见第 6 章)设立新的灭菌剂量。
- b) 如果证实验证剂量试验中 10 件产品单元的无菌试验中有 5 个或更多阳性,结果不是由于实施了不正确的无菌试验或不正确地传递了验证剂量,停止使用先前建立的灭菌剂量。灭菌剂量不能增加,在使用其他方法(见第 6 章)建立灭菌剂量之前停止辐照。

如果发生 1 个或更多阳性是由于不正确的无菌试验或不正确地传递验证剂量,实施纠正措施,重复灭菌剂量审核。根据 10.3.5 解释结果。

当失败归结于生产过程、环境、成分的变化,确定发生变化的时间以确定受影响的产品批。评价已放行的产品的 SAL,确定继续使用的风险。对 SAL 的评估应延续到灭菌剂量的重新建立。

10.3.7 使用 VD_{max}^{25} 或 VD_{max}^{15} 方法增加证实的灭菌剂量

10.3.7.1 VD_{max}^{25}

10.3.7.1.1 根据 10.3.3 确定的平均生物负载,从表 11 获得剂量增加值。如平均生物负载在表 11 中没有给出,使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值,获得剂量增加值。用式(18)中最后的值计算 25 kGy 灭菌剂量的增加剂量。

$$\text{增加的灭菌剂量(kGy)} = 25 \text{ kGy} + \text{剂量增加值} \dots\dots\dots (18)$$

表 11 平均生物负载 $\leq 1\ 000$ 时 VD_{max}^{25} 方法的增加剂量

| 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy |
|------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|
| ≤ 0.1 | 5.0 | 6.5 | 3.7 | 40 | 3.3 | 240 | 3.3 |
| 0.15 | 4.8 | 7.0 | 3.7 | 45 | 3.3 | 260 | 3.3 |
| 0.20 | 4.7 | 7.5 | 3.6 | 50 | 3.2 | 280 | 3.3 |
| 0.25 | 4.6 | 8.0 | 3.6 | 55 | 3.2 | 300 | 3.3 |
| 0.30 | 4.6 | 8.5 | 3.6 | 60 | 3.2 | 325 | 3.3 |
| 0.35 | 4.5 | 9.0 | 3.6 | 65 | 3.2 | 350 | 3.3 |
| 0.40 | 4.5 | 9.5 | 3.6 | 70 | 3.2 | 375 | 3.3 |
| 0.45 | 4.4 | 10 | 3.6 | 75 | 3.2 | 400 | 3.3 |
| 0.50 | 4.4 | 11 | 3.6 | 80 | 3.2 | 425 | 3.3 |
| 0.60 | 4.3 | 12 | 3.5 | 85 | 3.2 | 450 | 3.3 |
| 0.70 | 4.3 | 13 | 3.5 | 90 | 3.2 | 475 | 3.3 |
| 0.80 | 4.2 | 14 | 3.5 | 95 | 3.2 | 500 | 3.3 |
| 0.90 | 4.2 | 15 | 3.5 | 100 | 3.2 | 525 | 3.3 |
| 1.0 | 4.2 | 16 | 3.5 | 110 | 3.2 | 550 | 3.3 |
| 1.5 | 4.0 | 17 | 3.5 | 120 | 3.2 | 575 | 3.3 |
| 2.0 | 4.0 | 18 | 3.4 | 130 | 3.2 | 600 | 3.3 |
| 2.5 | 3.9 | 19 | 3.4 | 140 | 3.2 | 650 | 3.4 |
| 3.0 | 3.9 | 20 | 3.4 | 150 | 3.2 | 700 | 3.4 |
| 3.5 | 3.8 | 22 | 3.4 | 160 | 3.2 | 750 | 3.4 |
| 4.0 | 3.8 | 24 | 3.4 | 170 | 3.2 | 800 | 3.4 |
| 4.5 | 3.8 | 26 | 3.4 | 180 | 3.2 | 850 | 3.4 |
| 5.0 | 3.7 | 28 | 3.4 | 190 | 3.3 | 900 | 3.4 |
| 5.5 | 3.7 | 30 | 3.3 | 200 | 3.3 | 950 | 3.4 |
| 6.0 | 3.7 | 35 | 3.3 | 220 | 3.3 | 1 000 | 3.4 |

10.3.7.1.2 剂量审核失败的原因常不能确定,在这种情况下,对先前灭菌批的 SAL 的影响也不可能评价。增加剂量也只能对后续批实施,对已放行产品批无法采取措施。

10.3.7.2 VD_{max}^{15}

根据 10.3.3 确定的平均生物负载,从表 12 获得增加剂量值。如果平均生物负载在表 12 中没有给出,使用表中最近的大于计算的平均生物负载的值,获得剂量增加值。用式(19)中最后的值计算增加的剂量灭菌。

$$\text{增加的灭菌剂量} = 15 \text{ kGy} + \text{剂量增加值} \quad \dots\dots\dots(19)$$

表 12 当平均生物负载 ≤ 1.5 时 VD_{max}^{15} 方法的增加剂量

| 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy | 平均生物负载 | 剂量增加值 kGy |
|------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|
| ≤ 0.1 | 3.0 | 0.30 | 2.7 | 0.50 | 2.6 | 0.90 | 2.6 |
| 0.15 | 2.9 | 0.35 | 2.7 | 0.60 | 2.6 | 1.0 | 2.6 |
| 0.20 | 2.8 | 0.40 | 2.7 | 0.70 | 2.6 | 1.5 | 2.7 |
| 0.25 | 2.8 | 0.45 | 2.7 | 0.80 | 2.6 | | |

11 实例

11.1 方法 1 的实例

方法 1 有 3 个实例。第一个实例是验证试验使用完整产品(SIP=1.0)并且要求达到 $SAL10^{-3}$ (见表 13)。第二个举例要求 $SAL10^{-6}$,但产品太大,试验不易实施,所以使用产品份额(SIP<1.0)(见表 14)。第三个举例验证试验使用完整的产品(SIP=1.0)并且要求达到 $SAL10^{-6}$,生物负载 ≤ 1.0 (见表 15)。

表 13 确定灭菌剂量(方法 1,SIP=1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|-----------|--|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-3} | 使用 $SAL10^{-3}$ 的实例 |
| SIP | 1.0 | 在生物负载确定和验证试验中选完整的产品为样品 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载 总平均 | 382 | 三批供试产品生物负载的批平均分别为 360、402 和 384,生物负载的总平均为 382。没有一个批平均值高于总平均 382 的两倍,因此,382 被用作确定验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 9.7 kGy | 平均生物负载 382 在表 5 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 382 的生物负载 400 获得验证剂量 |
| 步骤 4 | | |
| 验证剂量试验 | 10.4 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即: ≤ 10.7 kGy) |
| 步骤 5 | | |
| 结果的解释 | 1 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即: < 10.7 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即: ≤ 2 个阳性),因此,接受验证剂量 |

表 13 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|----------|--|
| 步骤 6 | | |
| SAL 10^{-3} 的 灭菌剂量 | 12.9 kGy | 从表 5 ^a 中得到平均生物负载 382, SAL 10^{-3} 的灭菌剂量是 12.9 kGy |
| ^a 计算的平均生物负载 382 并没有列在表 5 中,使用了表中列出的最近的且大于 382 较大生物负载 400。 | | |

表 14 确定灭菌剂量(方法 1, SIP < 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|---|-----------|---|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 使用 SAL 10^{-6} 的实例 |
| SIP | 0.05 | 由于产品太大,不易于实施无菌试验,所以选择了 1/20 的份额做剂量设定 |
| 步骤 2 | | |
| SIP 生物负载 总平均 | 59 | 三批供试 SIP 生物负载的批平均分别为 50、62 和 65, SIP 生物负载的总平均为 59。85%的产品的生物负载计数 > 2 CFU/SIP,证明了 SIP 的适宜性。没有一个批平均值高于总平均的两倍,因此,59 被用作确定验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 7.3 kGy | 平均生物负载 59 在表 5 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 59 的生物负载 60 获得验证剂量 |
| 步骤 4 | | |
| 验证剂量 试验 | 7.7 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即:≤8.0 kGy) |
| 步骤 5 | | |
| 结果的解释 | 2 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即:<8.0 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即:≤2 个阳性),因此,接受验证剂量 |
| 步骤 6 | | |
| 完整产品的 平均生物负载 | 1 180 | 完整产品的平均生物负载计算:59/0.05=1 180 |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 25.2 kGy | 从表 5 ^a 中得到完整产品平均生物负载 1 180, SAL 10^{-6} 的灭菌剂量是 25.2 kGy |
| ^a 计算的平均生物负载 1 180 并没有列在表 5 中,使用了表中列出的最近的且大于 1 180 的较大生物负载 1 200。 | | |

表 15 确定灭菌剂量(方法 1, SIP = 1.0, 生物负载 < 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|------|-----------|----------------------|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 使用 SAL 10^{-6} 的实例 |

表 15 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|----------|---|
| SIP | 1.0 | 生物负载值 <1.0 ,在生物负载测定和验证试验中选完整的产品为样品 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载 总平均 | 0.63 | 三批供试产品生物负载的批平均分别为 0.6、0.6 和 0.7,生物负载的总平均为 0.63。 没有一个批平均值高于总平均的两倍,因此,0.63 被用作确定验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 2.7 kGy | 平均生物负载 0.63 在表 6 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 0.63 的生物负载 0.70 获得验证剂量 |
| 步骤 4 | | |
| 验证剂量 试验 | 2.6 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即: ≤ 3.0 kGy) |
| 步骤 5 | | |
| 结果的解释 | 2 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即: < 3.0 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即: ≤ 2 个阳性),因此,接受验证剂量 |
| 步骤 6 | | |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 13.7 kGy | 从表 6 ^a 中得到平均生物负载 0.63, SAL 10^{-6} 的灭菌剂量是 13.7 kGy |
| ^a 计算的平均生物负载 0.63 并没有列在表中,使用了表中列出的最近的且大于 0.63 生物负载 0.70。 | | |

11.2 方法 2 的实例

11.2.1 总则

给出了方法 2A 的两个实例,一个是试验使用完整产品(SIP=1.0),在表 16~表 20 中给出,第二个是试验使用产品份额(SIP <1.0),在表 21~表 25 中给出。给出了方法 2B 的一个实例,是使用完整产品,列在表 26~表 30 中。

在以下举例中,当结果来源于单一批产品用下标,当结果来源于三批产品用上标。

11.2.2 方法 2A(SIP=1.0)的实例

11.2.2.1 步骤 1:选择 SAL 和获得产品样品

11.2.2.1.1 产品满足 SAL 10^{-6} 的要求,剂量设定中使用完整的产品(SIP=1.0),从三批产品中的每一批随机抽取 280 件产品单元。

11.2.2.1.2 增量剂量实验产品的分配见表 16。

表 16 各种增量剂量的辐照样本数

| 批次 序号 | 靶增量剂量 kGy | | | | | | | | | 步骤 3 的 试样数 | 样本 总数 |
|----------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------|----------|
| | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | | |
| 1 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 280 |

表 16 (续)

| 批次 序号 | 靶增量剂量 kGy | | | | | | | | | 步骤 3 的 试样数 | 样本 总数 |
|----------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------|----------|
| | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | | |
| 2 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 280 |
| 3 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 280 |

11.2.2.2 步骤 2: 完成增量剂量试验

表 17 提供了增量剂量系列资料的实例, 而表 18 为各种计算。

表 17 增量剂量试验的典型资料(20 套个别产品单元无菌试验的阳性数)

| 批次 序号 | 项目 | 靶剂量 kGy | | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 |
| 1 | 实施剂量 kGy | 2.2 | 5.0 | 5.3 | 9.0 | 9.2 | 11.6 | 15.0 | 16.2 | 19.3 |
| | 阳性数 | 20 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 实施剂量 kGy | 2.6 | 3.2 | 6.6 | 8.0 | 9.7 | 13.0 | 13.8 | 15.8 | 17.9 |
| | 阳性数 | 11 | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 实施剂量 kGy | 2.3 | 4.2 | 5.9 | 7.5 | 10.7 | 11.4 | 13.7 | 17.5 | 17.1 |
| | 阳性数 | 18 | 7 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注: 单独实施试验的剂量小于靶剂量 ± 1.0 kGy 或 $\pm 10\%$, 取其中较大的值。

表 18 步骤 2 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|----------------------------------|---|
| 批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp | 5.0 kGy 2.6 kGy 2.3 kGy | 一个批次的 ffp 是指第一个使 20 个单元产品至少有一个为无菌的(即试样是阴性)首次增量剂量 |
| A | 0.65 kGy | 找出在中值 ffp 时无菌试样阳性数并用表 7 确定 A。例如, 中值 ffp(2.6 kGy) 的阳性数是 11, 因此, A 是 0.65 kGy |
| FFP | 1.95 kGy | FFP 为三个批次的 ffp 中值减 A。 例如, FFP = 2.6 kGy - 0.65 kGy = 1.95 kGy |
| 批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^* | 9.0 kGy 6.6 kGy 10.7 d^* | 每批次的 d^* 是 a) 或 b) 的剂量, 这里: a) 是出现连续两次 0/20 个阳性的首次最小增量剂量, 随后阳性数不多于 1 件; b) 是出现 1/20 个阳性的首次增量剂量, 紧随前后是 0/20 个阳性, 随后全部为阴性 |

表 18 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|----------|---------|---|
| D^* | 9.0 kGy | D^* 是二批 d^* 的中值,任一批次有一个 d^* 超过中值 d^* 为 5.0 kGy 或更大时除外。若发现例外, D^* 为批次 d^* 的最大值 |
| CD^* 批 | 批次 1 | CD^* 批是有 d^* 等于 D^* 的那个批次,若有多于一个 d^* 等于 D^* ,则随机选一个作为 CD^* 批 |

11.2.2.3 步骤 3:完成验证剂量试验

步骤 3 试验值列于表 19 中。

表 19 步骤 3 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--------|---------|--|
| D^* | 9.0 kGy | 来自步骤 2 |
| DD^* | 8.0 kGy | DD^* 是步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* 的 +1.0 kGy 或 +10% (取其较大值),则 DD^* 可以接受 |
| CD^* | 2 | D^* 是在步骤 3 中无菌试验的阳性数 |
| FNP | 8.0 kGy | 如果 CD^* 阳性数 ≤ 2 , $FNP = DD^*$; 如果 $2 < CD^*$ 阳性数 < 10 , $FNP = DD^* + 2.0$ kGy; 如果 $9 < CD^*$ 阳性数 < 16 , $FNP = DD^* + 4.0$ kGy; 如果 CD^* 阳性数 > 15 , D^* 应该重新确定 |

11.2.2.4 步骤 4 和步骤 5:结果的考虑和建立灭菌剂量

建立灭菌剂量的计算见表 20。

表 20 步骤 4 建立灭菌剂量的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|----------|--|
| CD^* | 2 | 来自步骤 3 试验 |
| DD^* | 8.0 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FNP | 8.0 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FFP | 1.95 kGy | 来自步骤 2 试验 |
| FNP-FFP | 6.05 kGy | 例如: $FNP - FFP = 8.0 \text{ kGy} - 1.95 \text{ kGy} = 6.05 \text{ kGy}$ 注: $FNP - FFP < 0$, 则设 $FNP - FFP = 0$ |
| DS | 3.21 kGy | 当 $FNP - FFP < 10$ 时, $DS = 2 + 0.2(FNP - FFP)$ [式(3)] 当 $FNP - FFP$ 为 10 或更大时, $DS = 0.4(FNP - FFP)$ [式(4)] 例如: $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 \times 6.05 \text{ kGy}$ $= 3.21 \text{ kGy}$ |

表 20 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------------------|-----------|--|
| D^{**} | 9.0 kGy | $D^{**} = DD^* + (\lg CD^*) (DS)$ [式(5)] 注: 若 $CD^* = 0$, 则设 $\lg CD^* = 0$ 例如: $D^{**} = 8.0 \text{ kGy} + \lg 2 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 8.0 \text{ kGy} + 0.301 0 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 8.97 \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-6} | 由步骤 1 决定 |
| SIP | 1.0 | 由步骤 1 决定 |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 21.8 kGy | 灭菌剂量 $= D^{**} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2) (DS)$ [式(6)] 例如: 灭菌剂量 $= 9.0 \text{ kGy} + (6 - 0 - 2) \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy} + 4 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 21.8 \text{ kGy}$ |

11.2.3 方法 2A(SIP < 1.0)的实例

11.2.3.1 步骤 1:选择 SAL 和获得产品样品

11.2.3.1.1 产品最终满足 SAL 10^{-3} 的要求。但产品太大,试验不易实施,剂量设定中使用产品的一部分(SIP<1.0),从三批产品中的每一批随机抽取 300 件产品单元。

11.2.3.1.2 增量剂量试验产品的分配见表 21。

表 21 各种增量剂量的辐照样本数

| 批次 序号 | 靶增量剂量 kGy | | | | | | | | | 步骤 3 的 试样数 | 样本 总数 |
|----------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------|----------|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | | |
| 1 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 300 |
| 2 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 300 |
| 3 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 300 |

11.2.3.2 步骤 2:完成增量剂量试验

表 22 提供了增量剂量系列资料的例子,而表 23 为各种计算。

表 22 增量剂量实验的典型资料(20 套个别产品单元无菌试验的阳性数)

| 批次 序号 | 项目 | 靶剂量 kGy | | | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| | | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 |
| 1 | 实施剂量 kGy | 0.0 | 1.8 | 3.7 | 6.3 | 7.8 | 10.9 | 12.8 | 14.2 | 15.2 | 18.0 |
| | 阳性数 | 20 | 17 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 实施剂量 kGy | 0.0 | 1.5 | 3.9 | 5.7 | 8.5 | 9.9 | 11.3 | 14.5 | 17.3 | 18.4 |
| | 阳性数 | 20 | 20 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 实施剂量 kGy | 0.0 | 2.5 | 3.5 | 6.1 | 7.3 | 10.2 | 12.4 | 12.7 | 14.8 | 17.7 |
| | 阳性数 | 20 | 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注 1: 单独实施试验的剂量小于靶剂量 ± 1.0 kGy 或 $\pm 10\%$, 取其中较大的值。
注 2: 当对未辐射的 SIPs 做无菌试验时, 每批样本至少有 17 个阳性。

表 23 步骤 2 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|-------------------------------|--|
| 批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp | 1.8 kGy 3.9 kGy 2.5 kGy | 一个批次的 ffp 是指第一个使 20 个单元产品至少有一个为无菌的(即试样是阴性)首次增量剂量 |
| A | 0.79 kGy | 找出中值 ffp 的最小无菌试样阳性数并使用表 7 确定 A。 例如, 中值 ffp(2.5 kGy) 阳性数为 9, 因此, A 为 0.79 kGy |
| FFP | 1.71 kGy | FFP 为三批 ffp 的中值减 A。 例如, $FFP = 2.5 \text{ kGy} - 0.79 \text{ kGy} = 1.71 \text{ kGy}$ |
| 批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^* | 6.3 kGy 5.7 kGy 6.1 kGy | 每批次的 d^* 是 a) 或 b) 的剂量, 其中: a) 为发生两个连续 0/20 阳性的首次增量剂量, 随后的阳性数不多于 1 个; b) 为发生 1/20 阳性的首次增量剂量, 紧接前后的是 0/20 个阳性, 随后的全部为阴性 |
| D^* | 6.1 kGy | D^* 为三批 d^* 的中值, 当任一批次有一个 d^* 超过中值 d^* 5 kGy 或更多除外。若发现这种例外, D^* 为批次 d^* 的最大值 |
| CD^* 批 | 批次 3 | CD^* 批为有 d^* 等于 D^* 的批次。若多于一个 d^* 等于 D^* , 则随机选择这些批次之一作为 CD^* 批 |

11.2.3.3 步骤 3: 完成验证剂量试验

步骤 3 试验值列于表 24 中。

表 24 步骤 3 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--------|---------|---|
| D^* | 6.1 kGy | 来自步骤 2 试验 |
| DD^* | 5.5 kGy | DD^* 为在步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* 的 +1.0 kGy 或 +10% (取其较大值), 则 DD^* 剂量可以接受 |
| CD^* | 2 | CD^* 为在步骤 3 中无菌试验的阳性数 |
| FNP | 5.5 kGy | 如果 CD^* 阳性数 ≤ 2 , $FNP = DD^*$; 如果 $2 < CD^*$ 阳性数 < 10 , $FNP = DD^* + 2.0$ kGy; 如果 $9 < CD^*$ 阳性数 < 16 , $FNP = DD^* + 4.0$ kGy; 如果 CD^* 阳性数 > 15 , D^* 应该重新确定。 |

11.2.3.4 步骤 4 和步骤 5: 结果的考虑和建立灭菌剂量

建立灭菌剂量的计算见表 25。

表 25 步骤 4 建立灭菌剂量的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------------------|-----------|---|
| CD^* | 2 | 来自步骤 3 试验 |
| DD^* | 5.5 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FNP | 5.5 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FFP | 1.71 kGy | 来自步骤 2 试验 |
| FNP-FFP | 3.79 kGy | 例如, $FNP - FFP = 5.5 \text{ kGy} - 1.71 \text{ kGy} = 3.79 \text{ kGy}$ 注: 若 $FNP - FFP < 0$, 则设 $FNP - FFP = 0$ |
| DS | 2.76 kGy | 当 $FNP - FFP < 10$ 时, $DS = 2 + 0.2(FNP - FFP)$ [式(3)] 当 $FNP - FFP$ 大于或等于 10 时, $DS = 0.4(FNP - FFP)$ [式(4)] 例如, $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 \times 3.79 \text{ kGy} = 2.76 \text{ kGy}$ |
| D^{**} | 6.3 kGy | $D^{**} = DD^* + (\lg CD^*) (DS)$ [式(5)] 注: 若 CD^* 等于 0, 则设 $\lg CD^* = 0$ 例如, $D^{**} = 5.5 \text{ kGy} + \lg 2 \times 2.76 \text{ kGy}$ $= 5.5 \text{ kGy} + 0.3010 \times 2.76 \text{ kGy}$ $= 6.33 \text{ kGy} = 6.3 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-3} | 由步骤 1 决定 |
| SIP | 0.05 | 由步骤 1 决定 |
| 10^{-3} SAL 的 灭菌剂量 | 12.7 kGy | 灭菌剂量 $= D^{**} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2)(DS)$ [式(6)] 例如, 灭菌剂量 $= 6.3 \text{ kGy} + (3 + 1.301 - 2) \times 2.76 \text{ kGy}$ $= 6.3 \text{ kGy} + 2.301 \times 2.76 \text{ kGy}$ $= 12.65 \text{ kGy}$ $= 12.7 \text{ kGy}$ |

11.2.4 方法 2B 的实例

11.2.4.1 步骤 1:选择 SAL 和获得产品样品

11.2.4.1.1 产品满足 $SAL10^{-6}$ 的要求,剂量设定中使用完整的产品($SIP=1.0$),在第一步中,从三批产品中的每一批随机抽取 260 件产品单元。

11.2.4.1.2 增量剂量试验产品的分配见表 26。

表 26 各种增量剂量的辐照样本数

| 批次 序号 | 靶增量剂量 kGy | | | | | | | | | 步骤 3 的 试样数 | 样本 总数 |
|----------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------|----------|
| | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | | |
| 1 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 260 |
| 2 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 260 |
| 3 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 100 | 260 |

11.2.4.2 步骤 2:完成增量剂量试验

表 27 提供了增量剂量系列资料的例子,而表 28 为各种计算。

表 27 增量剂量试验资料

| 批次 序号 | 项目 | 靶剂量 kGy | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 实施剂量 kGy | 1.2 | 2.4 | 3.3 | 4.4 | 4.6 | 6.4 | 6.3 | 7.8 |
| | 阳性数 | 13 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 实施剂量 kGy | 1.1 | 1.5 | 2.6 | 3.8 | 5.2 | 5.9 | 7.2 | 8.3 |
| | 阳性数 | 8 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 实施剂量 kGy | 1.0 | 2.2 | 2.6 | 3.7 | 5.2 | 6.1 | 7.7 | 8.8 |
| | 阳性数 | 12 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表 28 步骤 2 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|-------------------------------|---|
| 批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp | 1.2 kGy 1.1 kGy 1.0 kGy | 一个批次的 ffp 是指第一个使 20 个单元产品至少有一个为无菌的(即试样是阴性)首次增量剂量 |
| A | 0.44 kGy | 找出中值 ffp 的最小无菌试样阳性数并使用表 8 确定 A。 例如,中值 ffp(1.1 kGy)阳性数为 8,因此,A 为 0.44 kGy |

表 28 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|-------------------------------|--|
| FFP | 0.66 kGy | FFP 为三批 ffp 的中位数减 A。 例如, FFP=1.10 kGy-0.44 kGy=0.66 kGy |
| 批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^* | 3.3 kGy 3.8 kGy 3.7 kGy | 每批次的 d^* 是 a) 或 b) 的剂量, 其中: a) 为发生两个连续 0/20 阳性的首次增量剂量最小值, 随后的阳性数不多于 1 个; b) 为发生 1/20 阳性的首次增量剂量, 紧接前后的是 0/20 个阳性, 随后全部为阴性 |
| D^* | 3.7 kGy | D^* 为三批 d^* 的中值 |
| CD^* 批 | 批次 3 | CD^* 批为 d^* 等于 D^* 的批次。若多于一个 d^* 等于 D^* , 则随机选择这些批次之一作为 CD^* 批 |

11.2.4.3 步骤 3: 完成验证剂量试验

步骤 3 试验值列于表 29 中。

表 29 步骤 3 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--------|---------|---|
| D^* | 3.7 kGy | 来自步骤 2 试验 |
| DD^* | 3.4 kGy | DD^* 为在步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* 的 +1.0 kGy 或 +10% (取其较大值), 则 DD^* 剂量可以接受 |
| CD^* | 3 | 为在步骤 3 中无菌试验的阳性数 |
| FNP | 5.4 kGy | 如果 CD^* 阳性数 ≤ 2 , FNP = DD^* ; 如果 $2 < CD^*$ 阳性数 < 10 , FNP = $DD^* + 2.0$ kGy ; 如果 $9 < CD^*$ 阳性数 < 16 , FNP = $DD^* + 4.0$ kGy ; 如果 CD^* 阳性数 > 15 , D^* 应该重新确定 ; 例如: FNP = $DD^* + 2.0$ kGy = 3.4 kGy + 2.0 kGy = 5.4 kGy 注: FNP 不超过 5.5 kGy。 |

11.2.4.4 步骤 4 和步骤 5: 结果的考虑和建立灭菌剂量

建立灭菌剂量的计算见表 30。

表 30 步骤 4 建立灭菌剂量的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--------|----------|-----------|
| CD^* | 3 | 来自步骤 3 试验 |
| DD^* | 3.4 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FNP | 5.4 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FFP | 0.66 kGy | 来自步骤 2 试验 |

表 30 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------------------|-----------|--|
| FNP-FFP | 4.74 kGy | 例如: $FNP-FFP=5.4 \text{ kGy}-0.66 \text{ kGy}=4.74 \text{ kGy}$ 如果 $(FNP-FFP)<0$, 设 $FNP-FFP=0$ |
| DS | 2.55 kGy | $DS=1.6 \text{ kGy}+0.2(FNP-FFP)$ [式(8)] 例如: $DS=1.6 \text{ kGy}+0.2 \times 4.74 \text{ kGy}$ $=2.55 \text{ kGy}$ |
| D^{**} | 4.6 kGy | $D^{**}=DD^*+(\lg CD^*)(DS)$ [式(5)] 若 CD^* 等于 0, 则设 $\lg CD^*=0$ 。 例如: $D^{**}=3.4 \text{ kGy}+\lg 3 \times 2.55 \text{ kGy}$ $=3.4 \text{ kGy}+0.4771 \times 2.55 \text{ kGy}$ $=4.62 \text{ kGy}$ $=4.6 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-6} | 由步骤 1 决定 |
| SIP | 1.0 | 步骤 1 要求 |
| 10^{-3} SAL 的 灭菌剂量 | 14.8 kGy | 灭菌剂量 $=D^{**}+(-\lg SAL-2)(DS)$ [式(9)] 例如: 灭菌剂量 $=4.6 \text{ kGy}+(6-2) \times 2.55 \text{ kGy}$ $=4.6 \text{ kGy}+4 \times 2.55 \text{ kGy}$ $=14.8 \text{ kGy}$ |

11.3 VD_{\max} 方法的实例

VD_{\max}^{25} 方法的一个实例列于表 31。实例中, 剂量设定检验需处理样品太多, 所以使用样品份额 ($SIP < 1.0$)。表 32 是 VD_{\max}^{15} 方法的实例, 这要求使用完整产品 ($SIP = 1.0$) 测试。

表 31 VD_{\max}^{25} 证实 ($SIP < 1.0$)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-----------------|-----------|--|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 该方法证实 25 kGy 作为灭菌剂量能达到 10^{-6} 的最大无菌保证水平 |
| SIP | 0.5 | 无菌试验的样品太大, 试验选择样品的 1/2 |
| 样本数 | 40 | 批产品中每批抽取 10 件产品单元用于确定生物负载, 再加 10 件即为验证剂量试验样本数 |
| 步骤 2 | | |
| SIP 生物 负载总平均 | 59 | 3 批产品的样品份额生物负载分别是 50、62、65, 其样品份额的总平均生物负载即为 59 |

表 31 (续)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|---------|--|
| 生物负载 总平均 | 118 | 每批次全部产品的平均生物负载计算如下： $50/0.5=100$ $62/0.5=124$ $65/0.5=130$ 总平均生物负载是 118。没有单独批次的生物负载是总平均生物负载 118 的两倍。所以总平均生物负载用来计算验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 8.1 kGy | 使用表 9 获得验证剂量。表中未列出生物负载 118, 使用最近的且大于 118 的生物负载 120。SIP=1.0 的 VD_{max}^{25} 剂量的计算公式： $SIP \cdot VD_{max}^{25} = (SIP = 1.0 \cdot VD_{max}^{25}) + (SIP \text{ 剂量减少因子} \times \lg SIP)$ [式(10)] $SIP \cdot VD_{max} = 9.0 \text{ kGy} + 2.91 \text{ kGy} \times \lg 0.5 = 8.1 \text{ kGy}$ |
| 步骤 4 | | |
| 无菌试验 结果 | 0 个阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 8.7 kGy, 其算术平均值是 7.9 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内 |
| 灭菌剂量 | 25 kGy | 满足无菌试验阳性数不多于 1 个, 无菌试验结果是可接受的。所以, 25 kGy 被证实 |

表 32 VD_{max}^{15} 证实 (SIP=1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|-----------|--|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 该方法证实 15 kGy 作为灭菌剂量能达到 10^{-6} 的最大无菌保证水平 |
| SIP | 1.0 | 试验选用完整样品 |
| 样本数 | 40 | 3 批产品中每批抽取 10 件产品单元用于确定生物负载, 再加 10 件即为验证剂量试验样本数 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载总平均 | 0.73 | 3 批产品的样品份额生物负载分别是 0.8、0.7、0.7, 其样品份额的总平均生物负载即为 0.73。没有单独批次的生物负载是总平均生物负载 0.73 的两倍。所以总平均生物负载用来计算验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 2.3 kGy | 使用表 10 获得验证剂量。表中未列出生物负载 0.73, 使用最近的且大于 0.73 的生物负载 0.8 |
| 步骤 4 | | |
| 无菌试验结果 | 0 个阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 2.5 kGy, 其算术平均值是 2.3 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内 |
| 灭菌剂量 | 15 kGy | 满足无菌试验阳性数不多于 1 个, 无菌试验结果是可接受的。因此, 15 kGy 被证实 |

11.4 用方法 1 进行剂量建立的灭菌剂量审核的实例,得到所需的灭菌剂量的增加

方法 1 的灭菌剂量审核程序对使用 $SIP=1.0$ 或 $SIP \geq 1.0$ 是相同的。

下面的实例是表 13 实例的继续,这里产品灭菌剂量建立最终使用 $SAL10^{-3}$,步骤 2 原始剂量设定试验中,平均生物负载为 382;步骤 3 中获得的验证剂量为 9.7 kGy;步骤 5 中灭菌剂量建立为 12.9 kGy。

表 33 是灭菌剂量建立后执行第一次灭菌剂量审核的实例。

表 33 灭菌剂量审核要求的增加如下

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|-----------|---|
| 步骤 1 | | |
| 审核阳性数 | 4 个阳性 | 在灭菌剂量审核中的无菌试验阳性数。大于 2 个阳性,所以灭菌剂量需要立即增加 |
| 最大审核剂量 | 9.5 kGy | 最大审核剂量不超过原始验证剂量的 10% |
| 步骤 2 | | |
| E | 11.5 kGy | E 值用式(11)求出: $E = \text{最大审核剂量} + 2 \text{ kGy}$ [式(11)] $E = 9.5 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy} = 11.5 \text{ kGy}$ |
| $E-1$ | 10.5 kGy | $11.5 \text{ kGy} - 1.0 \text{ kGy} = 10.5 \text{ kGy}$ $E-1 > 9$ |
| 外推因子 | 4.2 kGy | 当 $9 < E-1 < 16$ 时用式(14)计算外推因子: 外推因子 $= 0.4(E-1)$ [式(14)] 外推因子 $= 0.4 \times 10.5 \text{ kGy} = 4.2 \text{ kGy}$ |
| 步骤 3 | | |
| 调整剂量 | 12.0 kGy | 计算调整剂量用式(15): 调整剂量 $= \text{最大审核剂量} + \lg(\text{“审核的阳性数”})(\text{外推因子})$ [式(15)] 调整剂量 $= 9.5 \text{ kGy} + \lg 4 \times 4.2 \text{ kGy} = 12.0 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-3} | 这个例子,产品最终使用 $SAL10^{-3}$ |
| SIP | 1.0 | 原始验证剂量试验和剂量审核选用完整样品 |
| 步骤 4 | | |
| 增加的灭菌剂量 | 16.2 kGy | 计算增加的灭菌剂量用式(16): 增加的灭菌剂量 $= \text{调整剂量} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2)(\text{外推因子})$ [式(16)] 增加的灭菌剂量 $= 12.0 \text{ kGy} + (-\lg 10^{-3} - \lg 1 - 2) \times 4.2 \text{ kGy}$ $= 16.2 \text{ kGy}$ |

11.5 用方法 2A 进行剂量建立的灭菌剂量审核的实例,得到所需的灭菌剂量的增加

方法 2A($SIP=1.0$)、方法 2A($SIP < 1.0$)、方法 2B 的灭菌剂量审核程序是相同的。

表 34 的实例是使用方法 2A 建立产品灭菌原始剂量为 21.8 kGy。在原始剂量设定试验中使用完整样品($SIP=1.0$);在步骤 1 中选择 $SAL10^{-6}$,步骤 4 中获得的 DD^* 是 9.0 kGy。

表 34 灭菌剂量审核要求的增加如下

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|-----------|---|
| 步骤 1 | | |
| 审核阳性数 | 7 | 在灭菌剂量审核中的无菌试验阳性数。大于 2 个阳性,所以灭菌剂量需要立即增加 |
| 最大审核剂量 | 6.5 kGy | 最大审核剂量不超过原始验证剂量的 10% |
| 步骤 2 | | |
| E | 8.5 kGy | E 值用式(11)求出: $E = \text{最大审核剂量} + 2.0 \text{ kGy}$ [式(11)] $E = 6.5 \text{ kGy} + 2.0 \text{ kGy} = 8.5 \text{ kGy}$ |
| $E-1$ | 7.5 kGy | $11.5 \text{ kGy} - 1.0 \text{ kGy} = 10.5 \text{ kGy}$ $E-1 < 10$ |
| 外推因子 | 3.5 kGy | 当 $E-1 < 10$ 时用式(13)计算外推因子: 外推因子 $= 2 + 0.2(E-1)$ [式(14)] 外推因子 $= 2 + 0.2 \times 7.5 \text{ kGy} = 3.5 \text{ kGy}$ |
| 步骤 3 | | |
| 调整剂量 | 9.5 kGy | 计算调整剂量用式(15): 调整剂量 $= \text{最大审核剂量} + \lg(\text{“审核的阳性数”}) \times (\text{外推因子})$ [式(15)] 调整剂量 $= 6.5 \text{ kGy} + \lg 7 \times 3.5 \text{ kGy} = 9.5 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-6} | 这个例子,产品最终使用 SAL 10^{-6} |
| SIP | 1.0 | 原始验证剂量试验和剂量审核选用完整样品 |
| 步骤 4 | | |
| 增加的灭菌剂量 | 23.5 kGy | 计算增加的灭菌剂量用式(16): 增加的灭菌剂量 $= \text{调整剂量} + (-\lg \text{SAL} - \lg \text{SIP} - 2) \times (\text{外推因子})$ [式(16)] 增加的灭菌剂量 $= 9.5 \text{ kGy} + (-\lg 10^{-6} - \lg 1 - 2) \times 3.5 \text{ kGy} = 23.5 \text{ kGy}$ |

11.6 用方法 VD_{\max}^{25} 进行剂量设定的灭菌剂量审核的实例

方法 VD_{\max}^{25} 的灭菌剂量审核程序对使用 $\text{SIP} = 1.0$ 或 $\text{SIP} \leq 1.0$ 是相同的。表 35 是灭菌剂量设定后执行第一次灭菌剂量审核的实例。

表 35 VD_{\max}^{25} 剂量审核(审核不可接受和增量)

| 项目 | 值 | 内容 |
|-----------------|-----|------------------------------------|
| 灭菌剂量审核 | | |
| 步骤 1 | | |
| 样本数 | 20 | 从单独产品批获得 20 个产品单元 |
| 步骤 2 | | |
| SIP | 0.5 | 原 25 kGy 证实试验使用 $\text{SIP} = 0.5$ |
| 样品份额总 平均生物负载 | 354 | 测试 10 个 SIP 的平均生物负载为 354 |

表 35 (续)

| 项目 | 值 | 内容 |
|----------|---------|---|
| 总平均生物负载 | 708 | 完整产品的总平均生物负载计算如下： $354/0.5=708$ |
| 步骤 3 | | |
| 审核验证剂量 | 8.1 kGy | 原 25 kGy 证实试验所用的验证剂量为 8.1 kGy。 用此剂量下对 10 个 SIP 进行辐照 |
| 步骤 4 | | |
| 无菌试验的结果 | 2 阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 8.7 kGy,其算术平均值是 8.3 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内。无菌试验阳性数为 2 个,要求实施一次验证剂量审核 |
| 验证灭菌剂量审核 | | |
| 步骤 1 | | |
| 样本数 | 10 | 从单独产品批获得额外的 10 个产品单元 |
| 步骤 2 | | |
| 审核验证剂量 | 8.1 kGy | 证实灭菌剂量审核的剂量和原始验证剂量相同。 用此剂量下对 10 个 SIP 进行辐照 |
| 步骤 3 | | |
| 无菌试验的结果 | 1 个阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 8.9 kGy,其算术平均值是 7.9 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内。由于证实灭菌剂量审核的无菌试验中有 1 个阳性,使得两次验证剂量试验的无菌试验共有 3 个阳性,造成了灭菌剂量审核不被接受。25 kGy 的灭菌剂量应该立即增加同时灭菌剂量需要选择一个方法重新建立(例如方法 2) |
| 剂量增量 | | |
| 总平均生物负载 | 708 | 完整产品的总平均生物负载用来获得增加的灭菌剂量 |
| 增加值 | 3.4 kGy | 总平均生物负载和表 11 用来计算剂量增加值。表中未列出生物负载 708,使用最近的且大于 708 的生物负载 750 |
| 增加的灭菌剂量 | 28.4kGy | 计算增加的灭菌剂量用下列公式： 增加的灭菌剂量(kGy)=25 kGy+剂量增加值 [式(18)] 增加的灭菌剂量(kGy)=25 kGy+3.4 kGy=28.4 kGy |

参 考 文 献

- [1] GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
- [2] GB/T 18280.3—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南
- [3] ISO/TS 11139:2006 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [4] AAMI Recommended Practice, RS;1984, Process control guidelines for gamma radiation sterilization of medical devices. Arlington VA, AAMI, 1984.
- [5] AAMI TIR27:2001, Sterilization of Health Care Products—Radiation Sterilization—Substantiation of 25 kGy as a Sterilization dose—Method VD_{max} , Arlington VA, AAMI, 2001.
- [6] ANSI/AAMI ST32;1991, second edition of AAMI RS Guideline for Gamma Radiation Sterilization, Arlington VA, AAMI, 1991.
- [7] NHB 5340.1A, October 1968, The Microbiological Examination of Space Hardware, National Aeronautics and Space Administration, Washington, DC 20546.
- [8] DAVIS, K.W., STRAWDERMAN, W.E., MASEFIELD, J. and WHITBY, J.L. DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices, in: Gaughran, E.R. L., and Morrissey, R.F., (edS.), Sterilization of medical products, Vol. 2, Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1981; pp. 34-102.
- [9] DAVIS, K.W., STRAWDERMAN, W.E. and WHITBY, J.L. The rationale and computer evaluation of a gamma sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol, J. Appl. Bact. 1984; 57; pp. 31-50.
- [10] FAVERO, M. Microbiologic Assay of Space Hardware, Environmental Biology and Medicine. 1971;1:27-36.
- [11] HERRING, C. dose audit failures and dose augmentation, Radiat. Phys. Chem. 1999; 54; pp. 77-81.
- [12] HERRING, C., BRANDSBERG, J., OXBORROW, G. and PULEO, J. Comparison of media for detection of fungi on spacecraft, Applied Microbiology, 1974; 27(3); pp. 566-569.
- [13] KOWALSKI, J., AOSHUANG, Y. and TALLENTIRE, A. Radiation sterilization—Evaluation of a new method for substantiation of 25 kGy, Radiat. Phys. Chem. 2000; 58; pp. 77-86.
- [14] KOWALSKI, J. and TALLENTIRE, A. Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A rational approach to establishing verification dose, Radiat. Phys. Chem. 1999; 54; pp. 55-64.
- [15] KOWALSKI, J. and TALLENTIRE, A. Aspects of putting into practice VD_{max} , Radiat. Phys. Chem. 2003;67; pp. 137-141.
- [16] KOWALSKI, J. et al. Field evaluations of the VD_{max} approach for substantiation of a 25 kGy sterilization dose and its application to other preselected doses, Radiat. Phys. Chem. 2002; 64; pp. 411-416.
- [17] TALLENTIRE, A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization, J. Rad. Ster. 1973; 1; pp. 85-103.
- [18] TALLENTIRE, A., DWYER, J. and LEY, F.J. Microbiological control of sterilized products. Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment, J. Appl. Bact. 1971; 34; pp. 521-34.
- [19] TALLENTIRE, A. and KHAN, A.A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance. In: Gaughran, E.R.L.; Goudie, A.J. (edS.), Sterilization by ionizing radiation, Vol.

2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978; pp. 65-80.

[20] WHITBY, J.L. and GELDA, A.K. Use of incremental doses of cobalt 60 radiation as a means to determine radiation sterilization dose, J. Parent. drug Assoc. 1979; 33; pp. 144-55.

[21] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices

严禁复制

严禁复制

中华人民共和国
国家标准
医疗保健产品灭菌 辐射
第2部分：建立灭菌剂量

GB 18280.2—2015/ISO 11137-2:2006

*

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.gbl68.cn

服务热线: 400-168-0010

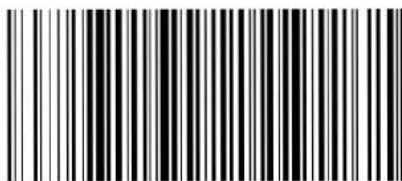
010-68522006

2016年2月第一版

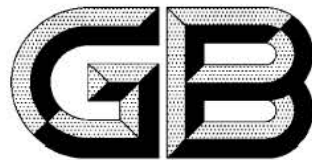
*

书号: 155066·1-51354

版权专有 侵权必究



GB 18280.2-2015



中华人民共和国国家标准

GB/T 18280.3—2015/ISO 11137-3:2006
部分代替 GB 18280—2000

医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南

Sterilization of health care products—
Radiation—Part 3: Guidance on dosimetric aspects

(ISO 11137-3:2006, IDT)

2015-12-31 发布

2018-01-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

目 次

| | |
|-------------------------|-----|
| 前言 | III |
| 引言 | IV |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 剂量测量 | 1 |
| 5 剂量测量系统的选择和校准 | 1 |
| 6 建立最大可接受剂量 | 2 |
| 7 建立灭菌剂量 | 2 |
| 8 安装鉴定 | 3 |
| 9 运行鉴定 | 4 |
| 10 性能鉴定 | 7 |
| 11 常规监测和控制 | 9 |
| 附录 A (资料性附录) 数学模型 | 10 |
| 参考文献 | 12 |

前 言

GB/T 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》由以下 3 部分组成：

- 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求；
- 第 2 部分：建立灭菌剂量；
- 第 3 部分：剂量测量指南。

本部分为 GB/T 18280 的第 3 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分部分代替 GB 18280—2000《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》，与 GB 18280—2000 相比，本部分内容由 GB 18280—2000 附录 C 发展而来，主要技术内容变化如下：

- 增加了建立灭菌剂量的介绍；
- 增加了安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的要求；
- 增加了常规监测和控制的要求。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 11137-3:2006《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分：剂量测量指南》(英文版)。

与本部分规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB 18280.1—2015 医疗保健产品的灭菌 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(ISO 11137-1:2006, IDT)
- GB 18280.2—2015 医疗保健产品的灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量(ISO 11137-2:2006, IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发行机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：北京市射线应用研究中心、深圳市金鹏源辐照技术有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：胡金慧、陈强、吴伟荣、曾明生、鲍矛、胡洋。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB 18280—2000。

引 言

剂量测量能力是辐射灭菌不可分割的部分。剂量测量贯穿于灭菌过程开发、确认和常规监测的各个阶段。应证明的是,剂量测量可溯源到某个国家或国际标准;测量不确定度以及剂量计响应受温度、湿度和其他环境因素影响已经被证实或并被考虑。以剂量测量结果为依据建立并应用于过程参数的设置。本部分提供了灭菌过程全过程剂量测量应用指南。

ISO 11137-1 对具有一定微生物活性的医疗器械的灭菌提供合适的辐射灭菌过程。并且按照标准中要求进行辐射有助于确保这种过程是可靠并可重复的,使其在合适的置信度内达到预期的效果,即灭菌后产品中仅有很小微生物存活概率。

GB/T 19001 规定了质量管理体系中对于设计、开发、生产、安装和维护的一般要求。YY/T 0287 规定了质量管理体系中对于医疗器械的特定要求。对于某些制造或再加工的过程,质量管理体系标准认为不能完全通过对产品随后的检验来验证过程的有效性。灭菌就是这样一个例子。因此,灭菌过程需要经过确认才能使用,灭菌过程的性能应常规监测和灭菌设备应维护。

ISO 11137-1 和 ISO 11137-2 规定了剂量测量的相关要求。本部分给出这些要求的指南。给出的指南不是规范性的,不作为检查清单提供给审核员。指南提供了符合要求的说明和合适的方法。如果指南以外的方法能有效地满足 ISO 11137-1 的要求,这些方法也可以使用。

医疗保健产品灭菌

辐射 第3部分:剂量测量指南

1 范围

GB/T 18280 的本部分是 GB 18280 的第 1 部分和第 2 部分中与剂量测量相关的指南。描述了辐射灭菌过程的开发、确认和常规控制相关的剂量测量程序。

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。

ISO 11137-1 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 (Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 11137-2:2006 医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分:建立灭菌剂量 (Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose)

3 术语和定义

ISO 11137-1 和 ISO 11137-2 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

剂量测量系统 dosimetry system

用于确定吸收剂量的系统,包括剂量计、测量仪器、相关参考标准和供该系统使用的程序。

[ISO/TS 11139:2005]

4 剂量测量

医疗器械辐射灭菌吸收剂量的测量用水吸收剂量来表达。剂量测量系统按照水吸收剂量进行校准。在本部分中,吸收剂量被称作为剂量。

5 剂量测量系统的选择和校准

5.1 总则

用于监测辐照产品的剂量测量系统,在整个的剂量测量范围应能够提供准确和精确的结果。

5.2 剂量测量系统的选择

5.2.1 在辐射灭菌过程中灭菌剂量建立、确认和常规控制中都需要测量剂量,不同的剂量测量系统用于不同的任务。例如,在灭菌剂量建立中,验证的剂量范围或增量剂量实验要求可能超过灭菌剂量测量

系统本身推荐(和校准)的操作剂量范围。在这种情况下,应该选择另外的系统。

5.2.2 辐射灭菌中合适的剂量测量系统选择指南可以参照 ISO/ASTM 51261。剂量测量系统的特性和应用程序见参考文献中列出的 ISO/ASTM 规范。

5.3 剂量测量系统的校准

5.3.1 在 ISO 11137-1 中要求,剂量测量应溯源到适当的国家标准或国际标准,且不确定度已知。因此,宜对测量系统的所有重要不确定度来源和大小进行评估。

5.3.2 辐射灭菌剂量测量系统的校准是很重要的工作。大多数系统的响应受到辐照和测量条件的影响(例如:温度、湿度、剂量率和辐射与测量的时间间隔)。另外,这些条件经常相互影响,且随不同批次的剂量计而改变。因此,校准宜在尽可能接近实际使用条件的情况下进行。这意味着每个辐照装置都需要校准,而且剂量计生产商提供的校准结果未经额外的试验验证是不能被接受的。

5.3.3 为了保证溯源到国家或国际标准,宜选择公认的国家计量院或经过认可符合 ISO/IEC 17025 的校准实验室或具有等同资格的机构。未经正式认可或认证的实验室提供的校准证书不足以作为溯源到国家或国际标准的证据,应提供额外的证明性文件。

5.3.4 准确剂量测量的能力依赖于整个剂量测量系统的校准和性能的一致性。这意味着不仅仅是剂量计,所有测量程序相关的设备都应受到控制,并对其性能进行验证。

5.3.5 在 ISO/ASTM 51261 中给出了详细的校准过程。在 ISO/ASTM 51707 中给出了估计和报告测量不确定度的信息。其余的指南由 Sharpe 和 Miller 给出^[19]。

6 建立最大可接受剂量

6.1 最大可接受剂量建立的试验应通过对产品或样品辐照远大于实际过程所预期的辐射剂量来实现。在灭菌过程中得到的最大剂量值,受辐照装置性能和产品装载模式的影响。因此,辐射装置或装载模式的改变将导致产品最大剂量的改变。

6.2 用于产品或样品检测的辐照位置宜确保剂量确定的准确度,并与实际情况保持一致。用于常规灭菌过程的辐照容器内通常有较大的剂量范围,使得检测目的失去意义。如果使用常规的辐照容器,检测产品宜置于产品所接受的最小吸收剂量范围。

6.3 产品或材料检测要求的剂量可能会超过有效的剂量计系统的校准范围,在这种情况下剂量可以按一定剂量增量进行辐照,同时监测每一个剂量增量,则总剂量等于各增量剂量的和。

7 建立灭菌剂量

7.1 灭菌剂量的建立方法(见 ISO 11137-2)要求产品或其部分(样品份额, SIP),在规定的公差内接受的辐照。用于监测上述剂量的剂量测量系统应能够在整个剂量范围内提供精确和准确的测量。为了避免影响剂量设定或剂量证实方法的结果,使用的剂量测量系统须足够精确,以确保测量结果在方法规定的公差内。

7.2 剂量设定和证实方法中规定的剂量公差指的是,授予给定产品单元或一定份额样品表面/内部的任何一点上的最大剂量,某些情况下可能是最小剂量。这个要求前提条件是产品的吸收剂量分布是已知的;这就要求获得单个产品单元详细的剂量分布,特别是对电子束辐照。这种剂量分布类似于性能鉴定的要求(见第 10 章)。

7.3 辐照产品装载模式宜选择使单个产品单元以及产品单元之间剂量变化最小的装载模式。有时有必要单独辐照某个产品单元。在特殊情况下,可能需要将产品拆分辐照并重新包装,以达到可接受的剂量范围。与此相关的内容,见 ISO 11137-2:2006 中 5.4.1。

7.4 为了确定产品或产品中各部分的吸收剂量范围,要进行剂量分布测量。要测量剂量分布不必使用与剂量设定中相同的剂量。可以使用更高的剂量能确保剂量测量系统工作在其使用范围中更准确的那部分,从而提高整个剂量分布测量的准确性。

7.5 宜考虑重复测量剂量分布,这样将降低测量的不确定度。

7.6 以剂量设定或剂量证实为目的的 γ 射线辐照通常使用某一专门为辐照设计的设备,可用于低于灭菌剂量或灭菌设备中常规产品路径以外的限定位置的辐照,例如:在一个旋转小车或一个研究支架上。

7.7 以剂量设定或剂量证实为目的的电子束或X射线辐照通常可以在用于灭菌的设备中进行,可通过降低辐照装置的输出功率和/或增加传送带的速度达到低剂量照射。

7.8 使用电子束辐照时,可以将产品用材料包围以散射电子,从而得到更均匀的剂量分布。

7.9 在剂量验证实验中,要求最高剂量不高于验证剂量的10%。最高剂量是通过辐照时直接测量或按照剂量分布的数据计算获得。如果使用剂量分布的数据,要考虑数据的统计学变化。要实现这种方法可参照文献[20]“ γ 射线和电子束辐照装置专题”。

7.10 如果最高和最低剂量的算术平均值小于预期验证剂量的90%,则允许重复进行剂量验证实验。最高和最低剂量可通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。

7.11 方法2A和2B(见ISO 11137-2)都要求进行增量剂量实验,在实验中产品进行一系列额定剂量照射,另外要求每一个剂量增量都要进行独立地测量。在每一次剂量增量辐照中,最高剂量要求控制在一个规定的剂量范围内,还要能够通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。如果使用剂量分布的数据,要考虑数据的统计学变化。要实现这种方法可参照文献[20]“ γ 射线和电子束辐照装置专题”。

7.12 如果增量剂量辐照中最高和最低剂量的算术平均值低于规定范围的下限,则方法2A和2B允许用另外一批产品或一定份额样品重新进行增量剂量辐照。最高和最低剂量能够通过辐照时直接测量,或按照剂量分布的数据计算获得。

8 安装鉴定

8.1 安装鉴定的目的是证明辐照装置已经按照其说明书提供并进行了安装。

8.2 ISO 11137-1对测定电子束或X射线辐照装置的特性有一定的要求。这些特性包括电子束或X射线的能量、平均束流,如合适,还包括扫描宽度和扫描均匀性。特性的详细资料取决于辐照装置的设计和结构。在本部分的8.4和8.5中有一些例子,但还不够详尽。

8.3 确定电子束特性的大多数方法涉及剂量测量,尽管在许多情况下只要求相对测量(例如:扫描宽度的测量)。在仅进行相对测量的情况中,不要求测量的可溯源性。

8.4 对于X射线辐照装置,在安装鉴定过程中,要求测量电子束能量或X射线的能量。在X射线辐照装置设计许可时,通常测量电子束的能量。

8.5 对于电子加速器,宜考虑扫描频率、扫描宽度、脉冲重复频率(对于脉冲加速器)以及传送带速度之间的关系,这与电子束在产品表面的横截面分布有关,以确保有足够的重叠来满足剂量均匀度要求。

8.6 扫描均匀性的特性在许多情况下包括扫描方向和产品运行方向的均匀性的测量。

8.7 电子束特性的测量方法细节可以参照ISO/ASTM 51649,X射线特性的细节可参照ISO/ASTM 51608。

8.8 对于 γ 辐照装置的安装鉴定没有专门的剂量测量要求。但是,按照辐照装置规定,在安装鉴定过程中有必要进行剂量测量和/或剂量分布测量。剂量测量类似于那些用在运行鉴定中的方法。

9 运行鉴定

9.1 总则

运行鉴定的目的是证明已安装的辐照装置能在标准可接受范围内运行和给予适当的剂量。可通过确定剂量分布的剂量分布实验和确定与剂量分布相关的过程参数来完成。

9.2 γ 辐照装置

9.2.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和重复性,并用来确定辐照过程中断对剂量的影响。剂量分布宜该通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装载密度均匀材料的辐照容器内进行测量。该密度要在辐照装置所用的密度范围内。至少需要进行两个剂量分布实验,一个使用接近辐照装置所适用密度范围下限的材料来进行,另一个用接近密度范围上限的材料来进行。

9.2.2 在每一选定密度下宜对足够数量(至少 3 个)的辐照容器进行剂量分布测量以检测不同容器之间的剂量和剂量分布的差异。根据以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。因此新的辐照装置,比仅仅是对辐射源进行补充后的辐照装置需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.2.3 在运行鉴定的剂量分布测试中,辐照装置需要放置足够数量的辐照容器以有效模拟装满了辐照容器的辐照装置的剂量分布情况。所需数量取决于辐照容器的设计。

9.2.4 单个剂量计,剂量条或剂量片宜布放成三维网格空间,以充分确定整个辐照容器体积内的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计。例如:对一个 1.0 m \times 1.0 m \times 0.5 m 尺寸的容器,剂量计可以以 20 cm 的三维网格空间布放(也就是每隔 20 cm)在容器内。对于再次鉴定的剂量分布,先前的实验数据可以用来优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录 A。

9.2.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定定时器设定和不同密度材料的容器内某一点的剂量大小之间的关系。这个关系的近似值可以从辐照装置生产厂或数学模型计算得到。剂量分布的数据可以用来修正特定辐照装置的这些近似关系。见附录 A。

9.2.6 为了评估辐照过程中断的影响,宜实施一个独立的剂量分布实验或者进行附加剂量的计算。附加剂量计算的合适性宜通过剂量测量来验证。这可通过辐照一个按上述方式布放的剂量计或剂量条的容器来进行,并且当容器接近源的时候,过程中断时该处的剂量受源移动影响最大。过程中断影响的评估通过对比在正常过程条件下进行的剂量分布实验所获得的数据得到。可能需要进行多次过程中断以准确评估其影响。

9.2.7 一些剂量计的响应受辐照和测量的时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.2.8 剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐射时带来的额外剂量变化。

9.2.9 对特殊的传输系统(实验线)或者对于人工放置产品所指定的辐照固定位置(转台),应进行一个单独的剂量分布实验。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量测量的影响,例如:剂量率和温度。

9.2.10 额外的剂量分布研究可以提供数据以减少或取消在性能鉴定中的剂量分布研究。这些研究例

子包括:

- a) 在辐照批的末端辐照容器非满载的剂量分布效果;
- b) 产品装料在辐照容器的中心,通常用来减小产品在辐照容器内的宽度达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于满载,因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满载和接近满载时可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致相对满载时剂量大小和剂量分布的改变。在这种情况下,剂量计宜放在可能的最小和最大剂量区域。

9.2.11 在实际产品装载中,运行鉴定剂量分布实验获得的数据通常能够提供最大剂量和最小剂量可能的位置。

9.3 电子束辐照装置

9.3.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和重复性,并用来确定过程中断对剂量的影响。剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照容器设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量,其密度要在所用辐照装置设计的密度范围内。通常情况下,运行鉴定剂量分布测试只使用一种密度进行,但是,使用多种密度测试可以获得更多的详细信息。例如:对密度接近于辐照装置密度范围界限的材料进行辐照。

9.3.2 对选定的一组运行参数,要辐照足够多的辐照容器(至少3个),得出反映各容器之间剂量和剂量分布变异性的剂量分布。根据以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息确定重复进行剂量分布测量的细节和数量。这意味着辐照装置新安装时比一定时间间隔下进行的再鉴定需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.3.3 正在进行剂量分布测试的辐照容器受到其前后辐照容器中物质的影响。宜评估该影响,并确定其大小。根据辐照装置的设计,可能有必要对填充相似密度材料的前后辐照容器进行剂量分布测试。

9.3.4 剂量计宜按三维阵列布放,包括测试产品的表面。宜有足够多的剂量计用来测量整个辐照容器的剂量分布。剂量计的数量要按照辐照容器的大小、辐照装置的设计和电子加速器的能量来定。

剂量计可以是薄片状、连续的带状剂量计、不连续的剂量计,或不连续的剂量计相互邻接形成带状。

前面实验中获得的数据可以用于优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗计算法,也能用来优化剂量计的放置位置。见附录A。

9.3.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定束流特性、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系。另一方法是用固定几何学对于剂量计定义一个位置,该剂量计随辐照容易移动,但却与辐照容器分离,并由此确定束流特性、传送速度和该处位置剂量大小之间的关系。这个位置可用来定义常规辐照加工过程中的监测位置。

9.3.6 为评价过程中断对剂量的影响,宜进行特定的剂量测量。该影响可通过在过程中断中预期具有最大影响的位置上布放剂量计或剂量计条来确定。这个位置通常位于面对电子束的辐照容器的表面。辐照容器在正常加工条件下辐照,当辐照容器位于束下时出现加工中断,之后过程再次启动,过程中断的影响可通过对比有无过程中断的剂量测量结果来确定。

9.3.7 一些剂量计的响应受辐照和测量间时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.3.8 根据辐照装置的设计,剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些测试材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐照时带来的额外剂量变化。

9.3.9 由运行鉴定的剂量分布测试获得的数据能够指出装载产品后最大剂量和最小剂量的位置。

9.4 X射线辐照装置

9.4.1 运行鉴定的剂量分布是用来描述辐照装置的剂量分布和复现性,并用来确定过程中断对剂量的影响。剂量分布宜通过把剂量计放在满足辐照装置设计尺度并装填密度均匀材料的辐照容器内进行测量。该密度要在所用辐照装置的密度范围内。剂量分布测试宜在选定操作参数和材料密度范围内进行,该材料密度宜覆盖辐照产品的操作限值。至少需要进行两个剂量分布测试,一个使用接近辐照装置所要求密度范围下限的材料来进行,另一个用接近密度范围上限的材料来进行。

9.4.2 在每一选定密度下宜对足够数量(至少3个)的辐照容器进行剂量分布测量以检测不同容器之间的剂量和剂量分布的差异。重复进行剂量分布测量的细节和数量受到以前进行的运行鉴定中对同种或类似辐照装置得到的信息量多少的影响。这意味着对于新的辐照装置,比仅仅是对辐射源进行补充后的辐照装置需要进行更多的重复性剂量分布测试。

9.4.3 在运行鉴定的剂量分布测试中,辐照装置需要放置足够数量的辐照容器以有效模拟装满了辐照容器的辐照装置的剂量分布情况。所需数量取决于辐照容器的设计。

9.4.4 单个剂量计,剂量条或剂量片宜布放成三维阵列,以充分确定整个辐照容器体积内的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸和辐照装置的设计和X射线的能量。例如:对一个 $1.0\text{ m}\times 1.0\text{ m}\times 0.5\text{ m}$ 尺寸的容器,剂量计可以以 20 cm 的三维网格布放(也就是每隔 20 cm)在容器内。对于再次鉴定的剂量分布,先前的试验数据可以用来优化剂量计的布放位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录A。

9.4.5 剂量分布实验获得的数据可以用来确定束流特性、传送速度和填充了已知密度均匀材料的辐照容器内或表面某一点处剂量大小之间的关系。另一方法是用固定几何学对于剂量计定义一个位置,该剂量计随辐照容易移动,但却与辐照容器分离,并由此确定束流特性、传送速度和该处位置剂量大小之间的关系。这个位置可用来定义常规辐射加工过程中的监测位置。

9.4.6 为评价过程中断对剂量的影响,宜进行特定的剂量测量。该影响可通过在过程中断中预期具有最大影响的位置上布放剂量计或剂量计条来确定。这个位置通常位于面对X射线束的辐照容器的表面。辐照容器在正常加工条件下辐照,当辐照容器位于束下时出现加工中断,之后过程再次启动,过程中断的影响可通过对比有无过程中断的剂量测量结果来确定。

9.4.7 一些剂量计的响应受辐照和测量间时间间隔的影响;影响的大小取决于这一时段的温度。过程中断测试中剂量计的测量结果宜把这些影响因素考虑进去。

9.4.8 根据辐照装置的设计,剂量分布实验宜用来确定当辐照容器内的产品密度改变时对剂量和剂量分布的影响。可接受的密度范围也可以由此来决定。密度改变时对剂量和剂量分布的影响,可以通过连续的辐照两个不同密度的产品,同时对第一个产品密度的最后一个容器和第二个产品密度的第一个容器做剂量分布来确定。这些容器的数据宜和这些测试材料的均匀剂量分布数据相比较来确定当两个不同密度材料连续辐照时带来的额外剂量变化。

9.4.9 对特殊的传输系统(研究回路)或者对于人工放置产品所指定的辐照固定位置(转台),宜进行一个单独的剂量分布实验。宜考虑使用此类传送带或位置的条件状况对剂量测量的影响,例如:剂量率和温度。

9.4.10 额外的剂量分布研究可以提供数据以减少或取消在性能鉴定中的剂量分布研究。这些研究例子包括:

- a) 在最后一批次的辐照中可能出现的辐照容器非满载的剂量分布效果;
- b) 产品装料在辐照容器的中心,通常用来减小产品在辐照容器内的宽度达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

辐照容器中非满载所接受的剂量要大于全部装料情况,因此在剂量分布实验中剂量计宜放在非满

载和接近满载时可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致相对满载时剂量大小和剂量分布的改变。在这种情况下,剂量计宜放在可能的最小和最大剂量区域。

9.4.11 在实际产品装载中,运行鉴定剂量分布实验获得的数据通常能够提供最大剂量和最小剂量可能的位置。

10 性能鉴定

10.1 总则

10.1.1 辐照装置和产品相关的因素影响剂量分布。从性能鉴定剂量分布实验中获得的数据可用于识别产品内最大和最小剂量的位置和数值大小,并且能表示监测位置的剂量与这些剂量之间的关系。监测位置可选择在辐照容器内(比如最小和最大剂量的位置)或者放置在邻近并且伴随辐照容器移动的一个独立的位置。

10.1.2 在剂量分布实验中所得剂量的相关信息被用来确定过程参数,比如定时器设定或传送速度,以此得到不超过最大可接受剂量的特定的灭菌剂量。

10.1.3 运行鉴定中所得剂量分布的数据可为性能鉴定中的剂量分布实验提供剂量计布放的相关信息。宜引起注意的是可能出现最大与最小剂量之间的区域,这些区域所得剂量宜比中间剂量的区域更接近于运行鉴定所得剂量分布中的剂量。

10.1.4 在剂量分布实验中,剂量计宜遍及整个产品按照一个特定的模式放置。剂量分布实验宜有足够的细节来确定在被辐照时产品表面或内部最大或最小剂量的位置。显著的剂量梯度可能出现在独立的产品单元的表面或内部,在布放剂量计时宜考虑这些。每种情况都需要独立进行评估,但有关剂量计布放的常规指南也在下面给出。数学模型方法,例如蒙特卡罗法或点核计算法,也能用来优化剂量计的布放位置。见附录 A。

10.2 γ 射线和 X 射线

10.2.1 对于用 γ 或 X 射线辐照低密度产品,通常适合将剂量计布放在产品主要包装的外部,因为显著的剂量梯度不会出现在独立产品单元的表面。典型例子是产品是由低原子序数(如非金属)的元素组成的,另外还不包含大量的足以造成邻近区域局部屏蔽的物质。

10.2.2 对于产品中包含大量的足以造成局部屏蔽的物质,在利用 γ 或 X 射线辐射时,为了确定最大和最小剂量,有必要将剂量计布放在产品主要包装的内部。

10.2.3 如果产品在辐照容器内能够移动并且对剂量分布有影响,在绘制剂量分布时宜引起重视,例如,通过绘制辐照容器内产品的一些可能的装载模式。

10.2.4 在剂量分布实验过程中,要注意剂量计的规格和布放点,以确保准确测量最大和最小剂量。为获得必需的空间分辨率,应使用没有外包装的薄膜剂量计。没有外包装的薄膜剂量计极易受湿度的影响,造成测量错误。通过辐照附加的薄膜剂量计可以减少这类错误的发生,剂量分布实验中的剂量计可布放在特定位置,即将薄膜剂量计与参考剂量计邻近放置,以确保两种剂量计获得相同剂量的辐照。在这两种剂量计的测量过程中,任何差异都可能用来修改剂量分布的结果。

10.2.5 剂量测量系统宜有足够高的空间分辨率,以测量可能存在的剂量梯度,例如:在材料的界面上。

10.2.6 宜确定非满载辐照容器的剂量分布,这种情况可能出现在一批产品的辐照过程的最后部分。这就要求对非满载辐照容器进行独立的剂量分布实验。宜考虑非满载辐照容器对另一个满载辐照容器剂量分布的影响。可以通过填充相似密度的物质来避免辐照非满载辐照容器。

10.2.7 如果使用产品最大或最小剂量与监测点剂量的比值,这个值是可变的,会引入不确定度。这个不确定度分量会对产品中剂量测量的总不确定度产生贡献,因此在辐照灭菌产品时,宜考虑这个因素。

10.2.8 重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计不确定度引起的剂量改变的信息。建议至少进行三次实验(每次实验使用独立的辐照容器)来获得在统计学上有效的数据;然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求,而不用进行一次完整的剂量分布实验。

10.2.9 对于每个实验来说,剂量分布实验的数据可用来计算最小剂量与实际监测剂量的比值和最大剂量与实际监测剂量的比值。然后可计算出平均值和标准偏差。最小值的平均值与监测剂量的比值和其不确定度,以及剂量测量系统的不确定度,可用于选定实际的监测剂量,确保在随后的加工过程中,最小剂量要超过一定置信度水平下的灭菌剂量。见 AAMI TIR29^[16]。

10.2.10 从剂量学数据分析中获得的信息可用来制定加工过程的技术规范,包括过程参数的规定和实际监测剂量的可接受范围。

10.2.11 在 AAMI TIR29^[16]和 Panel on Gamma & Electron Irradiation^[21]中,提供了对性能鉴定数据分析和常规加工应用的进一步指导。

10.3 电子束

10.3.1 使用电子辐照装置加工的产品,为了确定最大和最小剂量,通常应将剂量计布放在产品主要包装的内部。

10.3.2 如果产品在辐照容器内可以移动并且对剂量分布产生影响,在绘制剂量分布图时宜引起注意,比如通过绘制辐照容器内产品的一些可能的装载模式。

10.3.3 在进行剂量分布实验时,为了确保能准确的测量最大与最小剂量,宜注意剂量计的规格和布放点。为了获得所需的分辨率,应使用无外包装的薄膜剂量计。没有外包装的薄膜剂量计极易受湿度的影响,造成测量错误。通过辐照附加的薄膜剂量计可以减少这类错误的发生,剂量分布测试中的剂量计可布放在特定位置,即将薄膜剂量计与参考剂量计邻近放置,以确保两种剂量计获得相同剂量的辐射。在这两种剂量计的测量过程中,任何差异都可能用来修改剂量分布的结果。

10.3.4 剂量测量系统宜有足够高的空间分辨率,以测量可能存在的剂量梯度,例如:在材料的界面上。对于电子束辐照而言,剂量梯度的大小在小于 1 mm 尺度上可超过百分之几十以上。

10.3.5 宜确定非满载辐照容器的剂量分布。这可能要求对非满载辐照容器进行独立的剂量分布实验。宜考虑非满载辐照容器对另一个满载辐照容器剂量分布的影响。可以通过填充相似密度的物质来避免照射非满载辐照容器。

10.3.6 如果使用产品最大或最小剂量与监测点剂量的比值,这个值是可变的,会引入不确定度。这个不确定度分量会对产品中剂量测量的总不确定度产生贡献,因此在辐照灭菌产品时,宜考虑这个因素。

10.3.7 重复性剂量分布实验用于获得由于辐照装置变化、产品变化和剂量计不确定度引起的剂量改变的信息。建议至少进行三次实验(每次实验使用独立的辐照容器)来获得在统计学上有效的数据;然而通过大量的实验可提高测量值的可信度。重复性剂量分布实验在剂量极值区域布放剂量计也可能满足要求,而不用进行一次完整的剂量分布实验。

10.3.8 对于每个实验来说,剂量分布实验的数据可用来计算最小剂量与实际监测剂量的比值和最大剂量与实际监测剂量的比值。然后可计算出平均值和标准偏差。最小值的平均值与监测剂量的比值和其不确定度,以及剂量测量系统的不确定度,可用于选定实际的监测剂量,确保在随后的加工过程中,最小剂量要超过一定置信度水平下的灭菌剂量。见 AAMI TIR29^[16]。

10.3.9 从剂量学数据分析中获得的信息可用来制定加工过程的技术规范,包括过程参数的规定和实际监测剂量的可接受范围。

10.3.10 在 AAMI TIR29^[16]和 Panel on Gamma & Electron Irradiation^[21]中,提供了对实施确认数据分析和常规加工应用的进一步指南。

11 常规监测和控制

11.1 总则

最大和最小剂量与监测位置剂量的关系是通过剂量分布实验确定的。在加工过程中监测位置剂量测量用于验证最小剂量超过了灭菌剂量,最大剂量未超过最大可接受剂量。监测位置剂量测量的允许变化范围在加工过程的技术规范中给出。

11.2 剂量测量的频率

在常规监测位置的剂量测量提供了独立于任何其他辐照装置的控制或测量系统的过程参数。剂量测量的最小频率的选择宜以辐照装置或加工过程的独特特性为依据。对于 γ 射线加工,典型情况下是将剂量计放置在产品每个灭菌批辐照加工的开始与末端,这种产品包括特殊的加工种类。另外,在所有辐照过程中,应至少放一个剂量计在辐照室内。对于电子束或X射线加工,典型情况下是将剂量计放置在使用一组特殊过程参数辐照产品的每个灭菌批辐照加工的开始与末端,这种产品包括特殊的加工种类。

严禁复制

附录 A
(资料性附录)
数学模型

A.1 总则

数学模型可以用来估算某种应用过程中的剂量。宜通过剂量测量对计算结果进行验证。数学模型也可用于剂量测量应用的最优化。

数学模型可以近似地模拟辐照装置中光子或电子的迁移,同时要考虑到在辐射源和产品之间材料的衰减和散射。对于 γ 辐照装置,建立剂量分布的数学模型要求掌握对辐射源的活度分布和辐射源、源架、产品运载工具、辐照装置支架结构及产品的组成和位置的准确信息。对于电子束和X射线辐照装置,宜准确地知道射束能量、束流强度和脉冲分布(对于脉冲加速器来说),以及产品、产品运载工具和邻近的散射物质的组成和位置。计算过程中,任何输入参数的错误都可能导致计算剂量过程中出现错误,因此,计算所得剂量分布宜通过剂量分布研究来验证。

在A.2和A.3中给出了数学模型种类及其应用的简单描述。在ASTM E2232-02中进一步给出了使用和应用数学模型的指南。

A.2 模型的种类

A.2.1 总则

有许多方法用来建立射线传输的数学模型。然而,大部分模型的建立用的是点核法或蒙特卡罗法。点核法用于计算 γ 和X射线辐照装置的剂量分布。对于电子束辐照装置不采用此法。蒙特卡罗法可用于 γ 、X射线和电子束辐照装置。

A.2.2 点源法

在点源法中, γ 或X射线辐射源(例如:一个 γ 辐射源是由许多分布为矩形板状或圆筒状的辐射源源棒组成的)被近似为许多点源。每一个点源和每一个剂量计算点之间的中间物质是由辐射源、辐照装置和产品体积构成的坐标来决定的。中间物质对于剂量率的影响是通过一种假定来评估的,即到达剂量点的光子与距离的平方成反比并与物质的质量呈指数递减。弱化的散射光子产生的贡献可用一个所谓的积累因子进行近似。对于不同材料以及不同源-产品位置下的能量,积累因子已经通过计算得到。然而,已公布的数值仅仅应用于简单均匀的位置(例如:在无限大介质中的一个点源)。实际上,对于 γ 和X射线辐照装置,其源-产品的位置并非如此简单,边界效应和不同材料的混合限制了应用积累因子的精度。

A.2.3 蒙特卡罗法

在蒙特卡罗法中,穿过产品和辐照装置材料的每一个光子或电子的输运可通过使用随机数来模拟的,以确定伴随不同相互作用的能量的沉积和路径的改变。对于每种相互作用,从已公布的表中可以获得其概率大小。理论上,蒙特卡罗法能准确地模拟光子和电子的实际输运过程。然而,由于每种独立的相互作用产生的概率,决定了每个光子或电子沿唯一的路径传输,因此,大量的光子或电子对剂量的贡献只能是由它们的输运历程来决定。评价与随机的统计波动有关的不确定度,需要不断地进行计算,直

到获得一个可接受的统计不确定度。尽管使用现代计算速率较快的计算机,精确的计算仍需要大量的计算时间,因此,通常要用到各种近似。这些近似包括偏置计算,其为稀有事件提供了额外的历史纪录。

A.3 模型的使用

A.3.1 辐照装置的设计

数学模型广泛地应用于辐照装置的设计过程中。计算结果用来优化辐照位置,以达到期望的生产量和剂量的均匀性。当辐照装置中码放好均匀的产品后,从数学模型中获得的数据可用来确定辐照装置的辐照过程。计算结果提供了如下信息,例如:每千居里放射性活度或每千瓦束流功率的期望剂量;产品密度不同引起的剂量变化大小;剂量的均匀性比率;以及最小和最大剂量点的位置。一些数学模型也能提供在不同密度的产品转变过程中的剂量,由于辐射源的移动或电子束的关闭过程中的剂量,以及空隙效应或产品的不均匀性造成的剂量变化信息。一些数学模型还能够提供关于 γ 或X射线辐照装置中,不同辐照位置能谱的信息。

A.3.2 γ 和X射线辐照装置的操作

对于 γ 和X射线辐照装置,数学模型提供的预期剂量分布信息能够用来确保在辐照装置的剂量分布实验中,有足够数量的剂量计分布于所预期的最小和最大剂量点的区域中。剂量计宜布放在通过数学模型计算预测出的最小和最大剂量区域,其他位置也一样,以保证辐照装置按预期的模式运行。由于数学模型通常假定所有的辐射源、辐照装置和产品的特性,在输入过程中是准确的,因此,这些参数带来的任何偏差效应仅由剂量学来决定。

剂量分布研究已经证实了数学模型得到的数据是可靠的。在确定剂量分布的测量结果中,数学模型为其他一些中间产品密度的剂量分布和一般趋势的确定(例如:产品密度改变的影响或由产品不均匀性引起的剂量变化)提供了一个有效的内插工具。数学模型和剂量分布的联合使用有效地减少了对剂量分布测试的需求,见以下举例说明:

- 对几种密度均匀的产品,使用数学模型计算剂量分布;
- 获得与剂量分布的数据相一致的标准化计算结果,和确定适用于产品密度测量范围的标准因子;
- 对中间产品密度计算剂量分布,和使用所需的标准因子;
- 当连续辐照不同密度的产品时,计算第一个和最后一个产品装载容器的剂量分布;
- 对一些连续辐照不同密度的产品的计算数据和剂量分布数据进行比较,以证实数学模型计算结果的可靠性。

所得数据也能够用来证实,当同时加工特殊产品时,剂量规范符合要求,并且,在不同密度的产品的变化过程中,也可确定定时器设置是最佳的。

A.3.3 电子束辐照装置的操作

对于电子束辐照装置来说,数学模型提供的预期剂量分布信息能够用来确保在辐照装置的剂量分布实验中,有足够数量的剂量计分布于所预期的最小和最大剂量点的区域中。数学模型也可用来确定那些陡峭剂量梯度区域内的剂量,例如:在产品边缘附近,以确保剂量计能提供足够的分辨。数学模型的计算结果能够表明对使用条状或薄片状剂量薄膜来测定。

参 考 文 献

- [1] ISO 9001 Quality management systems—Requirements
- [2] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [3] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [4] ISO/ASTM 51205 Practice for use of a ceric-cerous sulfate dosimetry system
- [5] ISO/ASTM 51261 Guide for selection and calibration of dosimetry systems for radiation processing
- [6] ISO/ASTM 51275 Practice for use of a radiochromic film dosimetry system
- [7] ISO/ASTM 51276 Practice for use of a polymethylmethacrylate dosimetry system
- [8] ISO/ASTM 51401 Practice for use of a dichromate dosimetry system
- [9] ISO/ASTM 51538 Practice for use of the ethanol-chlorobenzene dosimetry system
- [10] ISO/ASTM 51607 Practice for use of the alanine—EPR dosimetry system
- [11] ISO/ASTM 51608 Practice for dosimetry in an X-ray (Bremsstrahlung) facility for radiation processing
- [12] ISO/ASTM 51631 Practice for use of calorimetric dosimetry systems for electron beam dose measurements and dosimeter calibrations
- [13] ISO/ASTM 51649 Practice for dosimetry in an electron beam facility for radiation processing at energies between 300 keV and 25 MeV
- [14] ISO/ASTM 51650 Practice for use of a cellulose triacetate dosimetry system
- [15] ISO/ASTM 51707 Guide for estimating uncertainties in dosimetry for radiation processing
- [16] AAMI TIR29 Guide for process control in radiation sterilization
- [17] ASTM E2232-02 Standard Guide for Selection and Use of Mathematical Methods for Calculating Absorbed Dose in Radiation Processing Applications
- [18] ASTM E2303-03 Standard Guide for Absorbed—Dose Mapping in Radiation Processing Facilities
- [19] SHARPEP, and MILLER A.Guidelines for the Calibration of Dosimeters for use in Radiation Processing.NPL Report CIRM 29,National Physical Laboratory, Teddington, TW11 OLW, UK (1999)
- [20] Panel on Gamma and Electron Irradiation Guidance Notes on the Dosimetric Aspects of Dose-setting Methods, The Panel on Gamma & Electron Irradiation, 212 Piccadilly, London, W1J 9HG, UK (1996)
- [21] Panel on Gamma and Electron Irradiation, Discussion Paper on Uncertainties in Routine Dosimetry for Gamma and EB Plants, The Panel on Gamma & Electron Irradiation, 212 Piccadilly, London, W1J 9HG, UK (2002)

严禁复制

中华人民共和国
国家标准

医疗保健产品灭菌

辐射 第3部分:剂量测量指南

GB/T 18280.3—2015/ISO 11137-3:2006

*

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.gb168.cn

服务热线:400-168-0010

010-68522006

2016年2月第一版

*

书号:155066·1-51540

版权专有 侵权必究



GB/T 18280.3-2015