

青岛未来医得咨询有限公司

wemdr.com

我们致力于为医疗器械制造商提供专业化、职业化和差异化的基于标准的全套 CE/FDA 整体解决方案，包括管理体系的审核、医疗器械（包括 III 类）的 CE / FDA 认证服务及培训服务，以及产品检测服务等。

- 我们敢于承诺：由于我方原因而未能取得证书，**全额退款（含 III 类）**。
- 我们的专家团队成员来自：美国，加拿大，英国，中国。
- 我们免费提供大量的医疗器械国际标准、行业标准，欧盟协调标准供大家学习交流。
- 我的服务：

青岛未来医得咨询		WEMDR. 医得
		www.wemdr.com
		wemdr-BJ-01
编号	项目	咨询包含内容
1	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
2	ISO 9001（质量体系认证QMS）	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
3	德国	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
4	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)和ISO9001	质量手册（一级文件）、程序文件（二级文件）、操作规程/管理制度/技术要求模板（三层文件）、确认或验证\记录（四层文件）
5	ISO 13485(医疗器械质量体系认证)	质量手册和程序文件，协助完成第三层和第四层文件的完善
6	CE(IIa)	全套文件
7	CE(IIb)	全套文件
8	CE(III)	全套文件
9	国内注册（二类）	全套文件
10	国内三类	全套文件除临床
11	灭菌确认	灭菌确认方案、报告（安装鉴定IQ\运行鉴定OQ\性能鉴定PQ）、记录、不合格项的整改
12	包装确认	包装确认包括热封确认、加速老化确认
13	模拟运输确认	按照astmD4169出具包括方案、检测报告、确认报告
14	生物学评价	生物学评价报告
15	临床评价报告	方案报告
16	上市后产品监督计划（PMCF）	
17	上市后产品报告	上市后产品报告
18	易用性（可用性）报告	IEC_62366-可用性报告
19	风险管理报告（CE）	符合ISO 14971要求的风险分析报告
20	风险管理报告（国内）	
21	工艺用水确认报告	符合国内医疗器械规范（医疗器械gmp）的方案报告等
22	飞行检查符合性（国内）	检查符合性、不合格整改，让企业符合gmp规范，避免停产
23	确认培训（灭菌、包装、工艺用水、热封、CE法规）	培训ppt，课程1-2天
24	国内医疗器械飞检培训	课程1-2天
25	降解方案及报告	编写降解方案（符合国内、ce、FDA要求），检测报告



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 product 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:

- a) 在其包装系统中的一个独立的医疗保健产品;
- b) 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;
- c) 在一个包装系统中的数件同样的医疗保健产品;
- d) 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	0.000 7

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:

- a) 三批中的每一批产品的平均生物负载(批平均);
- b) 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)产品中的一部分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 11737-2(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 11737-2(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:

- a) 根据表 1 在试验中使用完整的产品;
- b) 在确定生物负载中使用校正因子;
- c) 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^* :

- 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。

8.2.3.3.2 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:

- a) 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* < 5 \text{ kGy}$,则中间批 d^* 就成为 D^* ;或
- b) 若最高批 d^* 超过中间批 $d^* \geq 5 \text{ kGy}$,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^{-2} 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。

8.3.2.2 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 11737-2(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} ：

- 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；
- 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 ≤ 1000 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]):

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

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 $VD_{max}^{25} = 0.0 \text{ kGy}$,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,应按照表 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 11737-2(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 11737-1)。

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 SAL 10^{-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。

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

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 个或多个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 ≤ 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。

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

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		
SAL10 ⁻³ 的 灭菌剂量	12.9 kGy	从表 5 ^a 中得到平均生物负载 382, SAL10 ⁻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 SAL10 ⁻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
SAL10 ⁻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, SAL10 ⁻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 SAL10 ⁻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±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,紧随其后是 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, $FNP - FFP = 5.5$ kGy $- 1.71$ kGy $= 3.79$ 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, $DS = 2$ kGy $+ 0.2 \times 3.79$ kGy $= 2.76$ 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, $D^{**} = 5.5$ kGy $+ \lg 2 \times 2.76$ kGy $= 5.5$ kGy $+ 0.301 0 \times 2.76$ kGy $= 6.33$ kGy $= 6.3$ 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 $= 6.3$ kGy $+ (3 + 1.301 - 2) \times 2.76$ kGy $= 6.3$ kGy $+ 2.301 \times 2.76$ kGy $= 12.65$ kGy $= 12.7$ 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 SAL 10^{-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, $FFP=1.10 \text{ kGy}-0.44 \text{ kGy}=0.66 \text{ kGy}$
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 , $FNP=DD^*+2.0 \text{ kGy}$; 如果 $9 < CD^*$ 阳性数 < 16 , $FNP=DD^*+4.0 \text{ kGy}$; 如果 CD^* 阳性数 > 15 , D^* 应该重新确定; 例如: $FNP=DD^*+2.0 \text{ kGy}=3.4 \text{ kGy}+2.0 \text{ kGy}=5.4 \text{ kGy}$ 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： $SIP VD_{max}^{25} = (SIP = 1.0 VD_{max}^{25}) + (SIP \text{ 剂量减少因子} \times \lg SIP)$ [式(10)] $SIP VD_{max} = 9.0 \text{ kGy} + 2.91 \text{ kGy} \times \lg 0.5 = 8.1 \text{ kGy}$
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 $= \text{最大审核剂量} + \lg(\text{“审核的阳性数”}) \times (\text{外推因子})$ [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 $= \text{调整剂量} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2) \times (\text{外推因子})$ [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 $\text{SAL}10^{-6}$
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., (ed.S.), 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. (ed.S.), 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

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.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

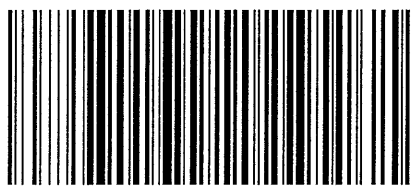
*

开本 880×1230 1/16 印张 3.5 字数 102 千字
2016年2月第一版 2016年2月第一次印刷

*

书号: 155066·1-51354 定价 48.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



GB 18280.2-2015