

ICS 11.080

C 47

GB

中华人民共和国国家标准

GB18280-2007

Idt ISO11137:2006

医疗保健产品灭菌—辐射

第一部分

医疗器械辐射灭菌的开展、认证和常规控制的要求

2007-4-20 发布

2007-10-01 实施

国家质量技术监督局发布

前言

ISO 前言

引言

内容

页码

简介

1.范围

1.1 适用范围

1.1.1 本国际标准详细阐明了医疗器械辐射灭菌的确认和常规控制发展的要求。

注意：尽管本标准的范围只适用于医疗器械，但是它所指定的要求和规定也可能适用于其他的产品和设备。

1.1.2 本标准所适用的辐射灭菌过程

a) 使用钴-60 或铯-137 的辐照装置

b) 使用射线装置发射的电子束，或者

c) 使用 X 射线装置所发射的 X 射线

1.2 不适用范围

1.2.1

1.2.2 本标准不是详述某种医疗器械灭菌的特定要求。

1.2.3 本标准没有详细说明医疗器械生产各个阶段控制的质量管理体系。

注：尽管本标准没有包含生产过程中的所有质量管理体系，但是最基本的用于控制辐射加工的标准的要素在本标准的适当位置被正式的提到（参考条款 4），？？

1.2.4 生物指示剂用于辐照灭菌确认和监测，无菌试验用于产品的放行不属于本标准的要求。

1.2.5 与射线装置设计和运行相关的职业安全要求不属于本标准范围。

注：

1.2.6 本标准不适用于已使用或回收的医疗器械的灭菌。

2.相关标准

3.术语和定义

3.1 吸收剂量 (absorbed dose)

单位质量的物质所吸收的能量的量值

注：吸收剂量的单位是戈瑞(Gy)，1Gy=1J/kg,即相当于 1 千克吸收 1 焦耳。

3.2 生物负载 (bioburden)

产品或产品包装上所含的活性微生物的数量

3.3 生物指示剂(biological indicator)

某个特定灭菌过程中所使用的具有某种特定抗性的微生物测试系统

[ISO TS11139:2001]

3.4 校准(calibration)

[ISO TS11139:2001]

3.5 变更控制 (change control)

对于产品或程序所提出的变更的适当性的正式的评估和确定

3.6 纠正 (correction)

消除已经发现的不符合项的措施

注

3.7 纠正措施 (corrective action)

消除潜在不符合或其他不良情况发生的原因

注：1.纠正措施是用来预防不符合重新复发而预防措施是用来预防不符合发生。

2.纠正和纠正措施有所不同

3.8 D 值; D10 值 (D value D10 value)

3.9 开发(development)

在准备确认时进行的规格说明的行为

3.10 剂量(dose)

3.11 剂量分布图(dose mapping)

在特定的条件下测量加工材料中的剂量分布和变化

3.12 剂量计(dosimeter)

3.13 剂量测量(dosimetry)

通过使用剂量计测量吸收剂量

3.14 剂量测量系统(dosimetry system)

用于测量吸收剂量的系统，由剂量计,测量仪器及其涉及标准，系统所使用的程序构成。

3.15 建立(establish)

由理论推算和实验确定

3.16 异常点(fault)

一个或多个加工参数超出了特定的误差范围

3.17 保健产品(health care product)

医疗器械,医用产品（药品含生物制品）或者体外诊断中所用的医疗器械。

3.18 安装鉴定(installation qualification IQ)

获得证据并用文件证明设备已经按照说明的要求予以提供并安装了的过程

3.19 辐照容器(irradiator container)

运送产品进行辐照的容器

注：容器可以是搬运器,手推车,托盘状,产品纸板箱,平台或其他容器.

3.20 辐照装置操作者(irradiator operator)

承担产品辐照任务的公司或组织

3.21 最大可接受剂量(maximum acceptable dose)

3.22 医疗器械(medical device)

3.23 微生物(microorganism)

具有微小体积的生物，包括细菌，真菌，原生动物和病毒

注：本标准中未将原生动物和病毒列入微生物范围

3.24 运行鉴定(operation qualification OQ)

当设备按程序运行时，获得证据并用文件来证明所安装的设备在预期的范围内运行。

3.25 加工确定(performance qualification PQ)

当所安装和运行的设备按照程序运行时，获得证据并以文件证明设备一贯按照预期标准运行因而产品符合规格

3.26 预防措施 (preventive action)

消除某种潜在不符合因素或其它潜在不符合情况的措施

3.27 主要制造者(primary manufacturer)

负责设计和制造医疗器械，并且对于医疗器械进入市场的安全和性能负责的组织

3.28 加工中断(process interruption)

辐照加工中计划或意外的中断

3.29 加工参数(process parameter)

某个加工变量的确定值

3.30 加工变量(process variable)

与灭菌过程相关的条件，更会改变灭菌效果的。

3.31 加工同类项(processing category)

能够被一起灭菌的不同产品所组成的产品组合。

注：加工同类项依据产品的结构，密度或剂量要求而定。

3.32 产品(product)

未加工的来料，中间体，部件和完成的保健产品

3.33 产品族(product family)

能够给予相同灭菌剂量的不同产品所组成的产品组。

注：产品族由组成生物负载的微生物数量确定

3.34 再鉴定(requalification)

为了确认某个特定加工的持续可接受性而进行的确认工作的部分重复

3.35 服务(service)

3.36 规范说明(specification)

规定了详细要求的被批准的文件

3.37 详细规定(specify)

在被批准文件中的详细规定

3.38 消毒(sterile)

杀灭活性微生物

3.39 无菌(sterility)

3.40 灭菌保证水平(sterility assurance level SAL)

3.41 灭菌(sterilization)

3.42 灭菌剂量(sterilization dose)

为达到特定的灭菌要求所需的最小剂量

3.43 灭菌过程(sterilization process)

为达到特定的无菌要求所需的系列的措施或操作

3.44 灭菌手段(sterilization agent)

物理或化学方法或者两者结合的方法，能够有充分的灭菌能力来实现无菌状态低于指定的条件。

3.45 细菌检测(test of sterility)

3.46 无菌实验(test of sterility)

3.47 确认(validation)

4.质量管理体系要素

4.1 文件

4.1.1 用于灭菌开发，确认，常规控制和产品放行的每个状态的程序将被明确规定。

4.1.2 本标准所要求的文件和记录将由指定人员进行复合和批准，文件和记录的控制将依据 ISO13485 执行。

4.2 管理职责

4.2.1 为贯彻和履行本标准所描述的程序的职责和权力将被指定，职责将依据 ISO13485 分配给有能力胜任的人员。

4.2.2 如果本标准的要求被不同管理体系的组织所承担，那么每个部分的职责和权力将被规定。

4.3 产品实现

4.3.1 采购程序将被确定，此程序将遵守 ISO13485 的要求。

4.3.2 产品鉴定和可追溯程序将被确定，此程序将遵守 ISO13485 的要求。

4.3.3 一个遵守 ISO13485 或 ISO10012-1 的用于校准所有设备的校准系统将被规定，包括用于符合本标准要

求的测试目的的用的仪器。

4.3.4 用于灭菌加工的开发、确认和常规控制过程中的剂量测量应具有的国家或国际标准的测量的追溯性，同时也应该有明确的不确定水平。

4.4 测量、分析和改进—不符合产品的控制

不符合产品的控制和纠正程序，纠正和预防措施将被明确说明，此类程序应遵守 ISO13485。

5 灭菌手段描述

5.1.1 灭菌手段

5.1.1 用于灭菌过程的射线的类型将被详细说明。

5.1.2 对于电子或 X 射线，电子束的能量将被详细说明。如果电子束的能量超过了 10Mev 或者电子束转移的 X 射线的能量超过了 5Mev，那么产品中产生感生放射性的可能性将被评估。评估的结果和判定所涉及的基本原理将需要用文件证明。

5.2 灭菌效果

在灭菌过程中使用射线或射线的应用来杀灭微生物已经充分的在一些文献中加以证明了，这些文献中证明了加工参数会影响灭菌。涉及此类灭菌的一般性知识不包括在本标准中。

5.3 材料影响

5.4 环境因素

6 过程和设备描述

6.1 过程

过程变量将被确定，即监视和控制这些变量的手段应被详细说明。

6.2 设备

6.2.1 辐照装置和运行辐照装置的方法将被详细说明，辐照装置的特性说明应按要求不断修正，直至其寿命结束为止。

6.2.2 用于控制和/或监视过程的软件将依据质量管理体系准备，用文件证明软件符合设计要求。

6.2.3 对于伽玛辐照装置，至少应描述如下性能：

a)辐照装置及其特征

b)放射性同位素的类型，活度以及源的几何图形

c)建筑平面图，包括辐照装置的位置

d)区分未辐照产品和已辐照产品的方法

e)任何与传输系统相关的结构和操作

f)传输路径以及传输速度的范围

g)辐照容器的结构、材料和尺寸

h)辐照装置和辅助传输系统运行和保养的方法

i)指示源的位置的方法

j)源自动返回贮存位置方法，以及因加工控制计时器故障或传输系统故障所须的自动停止传输的方法。

k)源自动返回贮存位置方法，以及源没有到达预期位置所需的自动停止传输或鉴别所影响的产品的的方法

6.2.4 对于电子束的辐照装置，至少将描述以下说明

6.2.5 对于 X 射线装置，至少将描述以下说明

7 产品定义

7.1 需要灭菌的产品，包括产品的包装材料，将被详细说明

7.2 产品以及产品保护包装的变更，或包装内产品分布的变更将被详细说明（见 4.1.2）

7.3 如果将为某个产品族类建立某个灭菌剂量（见 8.2），那么 ISO11137-2，条款 4 中定义一个产品族类的要求将被应用。

7.4 如果合并同类项加工

将被用于常规加工的目的，那么用于评估产品是同一个加工同类项的标准将被以文件形式证明此类相关产

品的变量包括

- a)产品箱的尺寸
- b)产品箱的重量
- c)产品箱内产品的方向
- d)每个产品箱内产品的数量
- e)灭菌剂量
- f)最大可接受剂量

评估的结果将被记录(见 4.1.2)

7.5 用于产品进行同类项评估的标准和构成同类项的产品组将进行周期性的评审, 此类评审的结果将被记录(见 4.1.2)

7.6 确定和实施一个系统以保证灭菌产品的状态, 包括产品的生物负载是受控的, 所以灭菌加工的效果不会受影响。这个系统的效果将被展示并应包括依据 ISO11137-1 的生物负载测定。

8 过程定义

8.1 建立最大可接受剂量

8.1.1 用于建立产品最大可接受剂量的程序将被采用, 此程序将包括针对产品预期功能的任何特性的评估。当照射最大可接受剂量时, 产品将在其定义的寿命内符合其特殊的功能上的要求。

8.1.2 为建立最大可接受剂量的基本技术要求, 应该

- a)具有评估产品预期功能能力的设备
- b)常规加工产品的代表产品
- c)能够精确而且准确地释放辐射剂量等于或大于灭菌剂量的射线源

8.2 建立灭菌剂量

8.2.1 产品的灭菌剂量将被建立

8.2.2 以下 a)和 b)两种方法中的一种在建立灭菌剂量时应被采用

- a)获得和使用生物负载的数量和辐射抗性建立灭菌剂量
- b)选择并证明 25kGy作为灭菌剂量。为证明 25kGy, 主要制造商应当提供证据证明 25kGy能够实现无菌保证水平等于或低于 10^{-6}

注: 建立灭菌剂量的方法在 ISO11137-2 中有详细的介绍

8.2.3 建立灭菌剂量的基本技术要求应包括:

- a)依据 ISO11137-1 进行生物负载测试以及依据 ISO11137-2 进行无菌检测的有资质的微生物实验室。
- b)选取的常规加工的代表产品
- c)能够精确而且准确地授予小于灭菌剂量的射线源, 或授予一系列在 1kGy 以上范围波动的剂量的射线源。

注: 辐射灭菌剂量方面的指导可在 ISO11137-3 中找到

8.3 详细说明灭菌剂量和最大可接受剂量

产品的灭菌剂量和最大可接受剂量将被详细说明

8.4 最大可接受剂量, 确认或灭菌剂量在不同射线源之间的转移

8.4.1 最大可接受剂量的转移

为将最大可接受剂量从原来建立此剂量的放射源转移到不同的放射源, 必须要作出评估以证明因不同源导致的辐射条件的变化不会影响剂量的有效性。评估将以文件形式证明, 并且评估的结果将有记录(见 4.1.2)

8.4.2 确认或灭菌剂量的转移

8.4.2.1 除非以下条件成立, 否则将确认或灭菌剂量由建立此剂量的初始源转移到新的不同源将不被允许,

- a)数据能够证明两源之间运行条件的不同不会影响杀菌的效果
- b)符合 8.4.2.2 或 8.4.2.3

8.4.2.2 对于不含液态水的产品, 以下情况允许进行剂量转移

- a)两座伽玛辐照装置之间

b)两座电子束装置之间

c)两座 X 射线装置之间

8.4.2.3 对于含有液态水的产品，以下情况下允许进行剂量转移

a)两座伽玛辐照装置之间

b)按同样的运行条件照射的两个射线源

9.确认

9.1 安装鉴定

9.1.1 辐照装置及其相关传输系统的操作程序将被详细说明

9.1.2 加工及加工的附属设备，包括相关的软件，将被测试以证明它们的运行是符合设计说明的。测试的方法需要文件证明且测试的结果要有记录（见 4.1.2）

9.1.3 在安装期间对辐照装置所做的任何修改要有文件证明（见 6.2.1）

9.1.4 对于伽玛辐照装置，源的活度以及源架上每个源的位置要有记录（见 4.1.2）

9.2.5 对于电子辐照装置，束流的特性（电子能量，当适时测，平均束流，扫描宽度以及扫描不均匀度）需要测定并记录（见 4.1.2）

9.2.6 对于 X 射线辐照装置，束流的特性（电子或 X 射线能量，当适时测，平均束流，扫描宽度以及扫描不均匀度）需要测定并记录（见 4.1.2）

9.2 运行鉴定

9.2.1 在运行鉴定之前，包括监视、控制、指示或记录所需的测量仪器在内的所有仪器的校准必须确定(4.3.3)，运行鉴定是通过照射适当的测试材料来证明设备进行规定灭菌工作的能力

9.2.2 运行鉴定用来证明已安装的辐照装置能够按规定公认的标准运行并释放适当的剂量。

9.2.3 得出剂量分布图以描述辐照装置的剂量分布（见 9.2.4）和剂量变化性（见 9.2.5）。

注：ISO11137-3 中给出了得出剂量分布图的指导

9.2.4 使用相似密度的产品充满一个辐照容器来做剂量分布图。剂量计被用来测量产品不同已知深度的剂量，在做剂量分布图期间，为了有力地模拟一个满载的辐照装置，装满同样产品的辐照容器，必须保证在辐照装置中有足够的数量。

9.2.5 剂量分布图需在足够的辐照容器中进行，从而得到剂量变化性以及不同容器之间的剂量分布。

9.2.6 如果传输通道不止一个，那么用于产品加工的每个通道均需做剂量分布图。

9.2.7 加工中断对于剂量的影响应被测定和记录（见 4.1.2）

9.2.8 剂量分布图应包括辐照装置的运行情况，剂量测量的方法以及得出的结论（见 4.1.2）。

9.2.9 对于伽玛辐照装置，计时器设定，传输速度与剂量之间的关系需要建立。

9.2.10 对于电子束和 X 射线辐照装置

a)在做剂量分布图期间辐照装置的运行条件需要监视。

b)射线束特性的任何改变需在辐照装置的说明所限定的范围内。

c)射线束特性（见 9.1.5 和 9.1.6）和传输速度与剂量的影响需要建立。

9.3 加工确定

9.3.1 要做灭菌的产品需要做详细说明，包括

a)包装产品的尺寸和密度

b)产品在包装内的分布

c)产品在辐照容器中的装载模式。

9.3.2 每个加工同类项都应该做剂量分布图（见 7.4）

9.3.3 做剂量分布图应依据给定的装置模式将产品装入辐照容器中，如此可以达到以下目的：

a)确定最大剂量和最小剂量的位置和大小

b)确定最大剂量与最小剂量同常规剂量点处剂量的关系

9.3.4 如果在常规加工中辐照容器只有部分被充满，那么辐照容器中剂量分布的影响需被测定和记录（见

4.1.2)。

9.3.5 部分的装载辐照容器对于同时处于辐照场中的其它辐照容器在剂量和剂量分布方面的影响需被测定和记录（见 4.1.2）

9.3.6 为确定不同容器之间剂量的变化性，剂量分布图应在数量充足且有代表性的辐照容器中进行。

9.3.7 用于加工规定产品的每条传输通道都应做剂量分布图。

9.3.8 对于伽玛和 X 射线辐照装置，剂量分布图用来定义产品的分类，加工同类项是指可一同加工的产品，同时存在于辐照装置内的不同密度的产品在剂量方面的影响将被测定用以定义产品可以一起加工。

9.3.9 剂量分布图应包括辐照装置运行的条件，剂量测量的方法和得出的结论（见 4.1.2）

9.4 确认的评审和批准

9.4.1 在安装鉴定，运行鉴定和加工确定期间所发生的信息需被评审，评审的结果要有记录（见 4.1.2）

9.4.2 加工说明可根据信息的结果以及对信息结果的评审得出（见 4.1.2）

9.4.3 对于伽玛辐照装置，加工说明应包括：

a) 产品描述，包括尺寸，密度，产品在包装内的分布和可接受的变化性

b) 产品在辐照容器中的装载模式图（见 9.3.1）

c) 所用的传输通道（见 9.3.7）

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，生产和辐照完成的最大时间间隔

g) 常规剂量监测点的位置

h) 常规剂量与最大、最小剂量之间的关系（见 9.3.3）

i) 在同一辐照场内需要重复辐照的产品，在辐照期间必须再次定位。

9.4.4 对于电子束辐照装置和 X 射线辐照装置，加工说明应包括：

a) 产品描述，包括尺寸，密度，产品在包装内的分布（见 7）和可接受的变化性

b) 产品在辐照容器中的装载模式图（见 9.3.1）

c) 所用的传输通道（见 9.3.7）

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，生产和辐照完成的最大时间间隔

g) 常规剂量监测点的位置

h) 常规剂量与最大、最小剂量之间的关系（见 9.3.3）

i) 辐照装置运行的条件和限值（射线的特性和传输的速度）

j) 对于需要重复辐照的产品，重复辐照间任何必须的再定位。

10 常规监测和控制

10.1 在加工之前，任何特定周期性的测试，校准，保养任务和必要的再鉴定应该已经完成并有记录。

10.2 确定程序保证产品在辐照前中后三个阶段的操作和完整性。

10.3 计算产品和保持产品计数的系统应贯彻产品的接受，装载，卸载，操作和放行，任何在产品计数上的分歧应在加工和放行前解决。

10.4 未辐照产品和已辐照产品应被隔离

10.5 产品应按照加工说明装载在辐照容器中（9.4.3 或 9.4.4）

10.6 剂量计应放在预先确定的常规剂量点，辐照后，剂量计应被测量，记录结果（见 4.1.2）并分析。

10.7 剂量计放置的频率应当足以证明加工是受控的，应说明频率和放置的原理。

10.8 灵敏可视的辐照指示标志不能被用来证明产品已满足辐照加工的要求，也不应用来作为区分已辐照产品和未辐照产品的唯一方法。

10.9 对于伽玛辐照装置

b)考虑到源的衰减，计时器设定和/或传输速度应依据形成文件的程序来进行校准。

c)源的位置，计时器设定和/或传输速度以及辐照容器的运转应被监视和记录（见 4.1.2）。

10.10 对于电子束和 X 射线辐照装置，电子束的特性（见 9.1.5 和 9.1.6）和传输速度应被监视和记录（见 4.1.2）

10.11 如果发生加工中断和/或加工脱节，那么中断和脱节以及所采取的任何措施需被记录（见 4.1.2）

10.12 辐照加工的记录应包含辐照的日期并且对应批记录是可追溯的（见 4.3.2）。

11 已辐照产品的放行

评审记录和已辐照产品放行的程序应被规定（见 4.1.2）。此程序应在考虑了测量系统的不确定度的基础上，定义判定辐照加工合格的必要条件（见 9.4.3 或 9.4.4），不符合这些必要条件的产品将被判定为不符合产品并将按照 4.4 条款进行处理。

注：产品生产和检查的附加记录要求作为质量管理体系的一部分用于产品的放行。

12 保持加工的有效性

12.1 证明持续有效

12.1.1 产品特定的灭菌剂量或 25kGy 的灭菌剂量的有效性可通过以下方法证明：

a)生物负载判断法，通过监测目前产品上微生物的数量，对比建立生物负载的说明决定。

b)灭菌剂量审核法，监测产品上生物负载的抗辐射性能。

12.1.2 以下 a)或 b)所描述的两种方法中的一种在确定做生物负载和剂量审核的周期时将被采用。

a)选择每三个月做一次灭菌剂量审核

注：灭菌剂量审核的方法，包括生物负载确定的方法在 ISO11137-2 中有描述

f)准备和证明用于选择 1) 生物负载测定 2) 灭菌剂量审核 初始时间间隔的原理，为了准备此原理，来自评审以及结论所涉及的记录至少应包括：

1)依据生物负载测定的有效数据得出的生物负载说明，获得数据的时间间隔，构成生物负载的微生物特性。

2)构成生物负载的微生物的辐射抗性的有效数据

3)建立灭菌剂量的方法以及方法的稳定性

4)常规加工的剂量与灭菌剂量的差异以及差异的稳定性

5)构成产品的材料，特别是天然材料，材料微生物品质的控制

6)加工过程，特别是影响生物负载或辐射抗性的加工步骤

7)用于加工过程中的控制和监视程序

8)生产不同批次的产品的时间间隔

9)生产环境，特别是微生物控制和监视的范围以及证明生产环境稳定性的有效数据

10)健康管理，员工在生产区域的清洁和着装。

11)证明同一产品族中其它产品微生物品质的有效数据

12.1.3 符合以下情况时，剂量审核周期可以延长

a)至少连续四次按之前选定的时间进行的剂量审核没有发生剂量增加或灭菌剂量重建的情况，

b)数据证明选定的生物负载说明中生物负载的稳定性超过了上述 a)条的相同的时间周期，包括

1)至少每三个月测定一次生物负载

2)生物负载描述（例如，选择介质的使用，分离的克污染，细胞形态的检查）

c)与生物负载相关的生产是受控的并且受控的效果是通过贯彻与 ISO13485 符合的医疗器械灭菌的质量管理体系的要素来证明的。

12.1.4 生物负载测定的最大周期为 3 个月，灭菌剂量审核的最大周期为 12 个月

如果产品批的生产周期大于 3 个月或小于 12 月时，那么每批产品均要做生物负载测定，但剂量审核的最大周期可为 12 个月。如果产品批的生产周期大于或等于 12 个月，那么每批产品都应做生物负载测定和灭菌剂量审核。

注：特定的最大周期依赖：

a) 剂量设定方法中获得的经验

b) 需要检查生产过程和材料的变化以及一个公认的与检查频率相关的风险程度的共识

c) 材料或生产环境中微生物性质的季节性变化或其它变化的可能性。

d) 灭菌过程再确认的一般可接受的频率。

e) 管理评审一般采取的最小频率。

12.1.5 如果生物负载测定的结果超过了规定的上限，那么应依据 ISO11137-1 的方法进行调查，如果调查的结果显示生物负载测定结果是正确的，应立即按照 ISO11137-1 中 8.5 采取纠正措施并马上进行灭菌剂量审核。依据灭菌剂量审核的结果，按以下 a) 或 b) 继续：

b) 如果灭菌剂量审核失败，按照 12.1.6 采取措施

c) 如果灭菌剂量审核成功而且返回生物负载建立极限已经不可能，继续以目前的剂量灭菌并且：

1) 如果灭菌剂量是按照方法 1 建立的(见 ISO11137-2),2) 重新按此方法建立灭菌剂量

3) 如果灭菌剂量是按照方法 2 建立的(见 ISO11137-2),4) 返回三个月一次的剂量审核

5) 如果选用经过 Vdmax 方法证明的 25kGy 并且生物负载小于 1000，6) 继续采用当前所用的灭菌剂量审核的频率。

7) 如果选用经过 Vdmax 方法证明的 25kGy 并且生物负载大于或等于 1000，8) 采用其它的方法建立灭菌剂量。

12.1.6 如果灭菌剂量审核失败，应按照 ISO11137-2 中条款 10 采取纠正措施。灭菌剂量审核的频率不应大于 3 个月，除非：

a) 导致灭菌剂量审核失败或生物负载增加的原因已经被确定和纠正

b) 用于灭菌剂量审核周期的原理已被审核，在必须的情况下新的周期将被确定。

已经符合 12.1.3 中用于延长灭菌剂量审核周期的标准

12.2 再校准

12.3 设备维修

12.3.1 预防性维修将依按照文件程序做出计划并执行

12.3.2 只有当所有的维修任务全部满意的完成并记录后，设备才可用于产品加工。

12.3.3 维修的记录应保留（见 4.1.2）

12.3.4 维修计划，维修程序和维修记录将由指定人员定期进行评审，评审的结果要归档。

12.4 设备的再鉴定

12.4.1 灭菌过程的再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在有任何改变评估之后执行（见 12.5.1）。再鉴定所涉及的范围应被证明是适当的。

12.4.2 再鉴定的程序将被说明并且再鉴定的记录需要保存（见 4.1.2）

12.4.3 再鉴定的数据应依据形成文件的程序对照特定的可接受的标准进行评审，评审的数据和作出的纠正以及纠正措施需要保存，例如何时没有符合特定可接受的标准。

12.5 变更的评价

12.5.1 评估可能影响剂量或剂量分布的辐照装置的任何变更，如果变更会导致剂量和/或剂量分布的变化，那么就需要重复做部分或全部的运行鉴定和加工确定（见 9.1，9.2 或 9.3），评估的结果和评估的原理要有记录。

12.5.2 产品发生某种改变之后，灭菌产品的包装或外观对于灭菌过程适当性的影响将被评估，需要执行加工确定的哪些部分依据变更的性质而定，评估的结果和评估的原理要有记录（见 4.1.2）

附录 A 相关的导则

注：

1. 附件中所列出的导则不是用来评估遵守本国际标准的清单，导则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，从而参与获得一个一致的理解的执行。它明确了重点并提供了例子。本附件

所给导则之外的其它方法可以使用。当然，所选方法的使用必须被证明在实现满足本标准的过程中是有效的。

2. 为便于检索，附件中的编号与标准中相应部分的编号一致。

A1 范围

A1.1 适用范围

无导则提供

A1.2 不适用范围

A1.2.1 无导则提供

A1.2.2 无导则提供

A1.2.3 形成文件的确定程序的有效执行对于医疗器械灭菌过程的进展、确认和常规控制是必须的。此类程序通常被认为是质量管理体系的要素。本国标准确定并详细说明了质量管理体系的这些要素，通过规范的参考医疗器械质量管理体系标准 ISO13485 可知这些要素对于灭菌的有效控制是必不可少的。本标准既不要求执行依照 ISO13485 的一个完整的质量管理体系，也不要求这些确定的质量管理体系的要素从属于第三方评估。注意力应集中在国家和地区现存的规定要求，这些要求是针对医疗器械生产的质量管理体系和此类用于第三方评估的体系。

A.1.2.4 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微生物指示剂。

A.1.2.5 无导则提供

A.1.2.6 无导则提供

A.2 相关标准

无导则提供

A.3 术语和定义

无导则提供

A.4 质量管理体系要素

注：见 A.1.2.3

A.4.1 文件

文件和记录控制的要求请分别参照 ISO13485 4.2.3 和 4.2.4。在 ISO13485:2003 中，这些子条款中的要求涉及文件（包括标准和程序）和记录的产生、控制。

A.4.2 管理职责

ISO13485 中条款 5.5 详细规定了责任和权利方面的要求，[人力资源方面的要求](#)见条款 6.2。

ISO13485:2003 中，这些条款中的要求涉及管理义务，顾客关注的焦点，质量方针，计划，责任，权利和沟通，以及管理评审。

灭菌过程的进展，确认和常规控制可以包括许多独立的部分，[每个独立的部对为某](#)个要素负责。本标准要求接受特定责任的部分被确定，同时要求对责任的这些定义形成文件。权利和责任的定义要在质量管理体系的确定部分形成文件。接受责任用来确定要素的部分要求指派这些要素给有能力胜任的人员，这些人员要有通过适当培训和资质[获得](#)的能力证明。

辐照灭菌在此可分为两个部分；主要生产商和灭菌方。灭菌方可以是提供灭菌服务的专业供应商，也可以是与主要生产商同一商号的辐照装置。在这种情况下，主要生产商和灭菌方有两套互相独立的质量管理体系并且权利和责任的定义是通过一份合同或技术协议实现的。其中的一些基础的责任在此可以分别指定给主要生产商和灭菌方：

a) 主要生产商

1 建立灭菌剂量

2 开发产品族类

3 建立最大可接受剂量

- 4 加工确定
- 5 控制生产过程包括提供灭菌方产品标准，即产品密度，分布，尺寸
- 6 修订给灭菌方的产品标准
- 7 产品的变更控制包括影响加工同类项的产品相关参数的评审
- 8 产品放行

b) 灭菌方

- 1 安装鉴定
- 2 运行鉴定
- 3 控制灭菌过程
- 4 辐照装置的变更控制
- 5 辐照剂量证明书

A.4.3 产品实现

注：ISO13485:2003 中，相关子条款中的要求涉及源自顾客要求、设计和开发、采购、产品控制和监视校准以及测量设备所确定的产品寿命。

A.4.3.1 采购要求见 ISO13485 中 7.4。特别需要强调的就是 ISO13485 中用于采购产品确认的 7.4.3 条款适用于来自组织之外的一切产品和服务。

A.4.3.2 标识和可追溯方面的要求见 ISO13485 中 7.5.3

A.4.3.3 监视校准和测量设备方面的要求 ISO13485 中 7.6

A.4.3.4 辐照灭菌剂量方面的导则见 ISO11137-3

A.4.4 测量，分析和改进-不符合产品的控制

不合格品控制程序和纠正措施程序分别见 ISO13485 中 8.3 和 8.5.2

ISO13485: 2003 中，相应子条款中的要求涉及过程监视，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 灭菌手段描述

A.5.1 灭菌手段

对超出特定能量的电子或 X-射线潜力评估，包括已辐照产品中放射性同位素评估应建立在有效的文献基础之上，测量感生放射性和 / 或模拟感生放射性。

使用实验和理论兼顾的处理方法评估的一个例子是 Gregoire et al(2003)。它给出了使用 7.5MeV 发生的 X-射线辐照的许多材料在达到 50K Gy 时，材料中感生放射性测量和计算的水平。这些材料是：

- a) 基本不产生感生放射性的材料（非金属的碳化合物为材质的材料，即聚乙烯和聚苯乙烯），
- b) 会产生可测量的感生放射性但是水平低的材料（即不锈钢和黄铜）
- c) 会产生相当高水平的要求详细评估的感生放射性水平的材料（即钽）

以上所列材料之外的其它材料也要求对它们产生感生放射性的能力进行详细的评估（即银和金钩成的器械）。

A.5.2 灭菌效果

无导则提供

A.5.3 材料影响

无导则提供

A.5.4 环境因素

环境管理体系的原则适用于辐射灭菌过程。ISO14001 提供了一个环境管理体系的标准。ISO14040 提供了设计寿命评估方面的导则。评估应包括即将辐照的材料任何关于爆炸和燃烧的性质。

A.6 过程和设备描述

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。

A.6.1 无导则提供

A.6.2 无导则提供

A.7 产品定义

A.7.1 本活动的目的是定义将被灭菌的产品以及决定灭菌前产品的微生物数量。

A.7.2 无导则提供

A.7.2 见 ISO11137-2, 条款 4。

A.7.4 辐射灭菌中用于评估产品（包括评估产品加工同类项）的标准是唯一的，它不适用于使用在其它的灭菌方法中。（例如环氧乙烷和蒸汽）

对于伽玛射线和 X 射线辐照装置来讲，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。临近辐照容器中产品在剂量方面的效果是由 OQ（运行鉴定）所测的剂量分布图决定的，同时这种效果能提供关于产品能在一起辐照的信息。此剂量分布图也用于评估加工同类项，加工同类项是灭菌方安排产品加工使用的。

用于评估伽玛射线和 X 射线加工同类项的 2 个主要的产品评估标准在剂量要求和吸收剂量特性方面是相似的（即密度和装载模式）。通常，产品被包括进一个加工同类项中基于同样的灭菌时间设定，同时按此时间设定辐照的产品其剂量不超出特定的剂量限值。如果运行鉴定的剂量分布图没有做从而无法决定可以包括进一个加工同类项的产品的范围，那么每个产品包在括进一个加工同类项时应做剂量分布图。

对于电子束辐照装置来讲，相比伽玛射线和 X 射线辐照装置，在加工确定中需要做更多单独产品的剂量分布图。当然，为减少剂量分布图的数量，产品可并入加工同类项中。只有当产品、包装和辐照容器中产品的装置模式致使加工产品在相同的加工参数条件下加工，并且不超出产品特定剂量限值的情况下，将产品归入同一加工同类项才是合适的。以下情况需要考虑：

- a) 数量，分布和辐照容器中产品方向
- b) 密度和质量分布

影响产品剂量和加工标准的产品相关的参数的修订可根据产品所在的加工同类项进行变更，同时应确定新的加工同类项。

A.7.5 加工同类项的评审周期通常是一年。

A.7.6 目的要使生物负载稳定且水平低，同时重视原材料的性质、产品包装和辐照前的流程。

实现上述要求的典型方法是在医疗器械生产的所有过程中执行一个符合 ISO13485 要求的质量管理体系。

A.8 过程定义

注：本活动的目的是建立应用于确定产品灭菌过程中的最大可接受剂量和灭菌剂量。

A.8.1 建立最大可接受剂量

A.8.1.1 产品在整个保存寿命期间的质量保证、安全和性能首先应从选择合适的材料开始（见 AAMI TIR 17）。通常，为设计一个测试计划，以下的变量应被评估：元材料，生产过程，辐照剂量，射线类型，以及辐照后的储存情况。这一测试计划应包括功能性评估和安全性评估，包括生物相融性（ISO10993-1）的评估，同时测试计划应按照特定的可接受的标准采用合适的测试进行。

测试计划中所给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必须的远景步骤以获得证据支持产品在它的整个储存寿命的功能寿命期间符合产品适用的标准。获得此类信息的一个方法是采用比真实老化实验更快的实验室加速老化实验。射线对产品的不利影响在一个较高的温度的情况下发展的更快，同时，已经获得了许多有关温度引起的变化和真实老化实验中变化之间关系的建议（见 AAMI TIR 17）。当然，加速老化实验不能代替真实老化实验。

见 ISO11137-3 条款 6，用于剂量计方面的远景导则。

A.8.1.2 ISO11137-3 中给出了辐射灭菌剂量方面的导则。

A.8.2 建立灭菌剂量

A.8.2.1 ISO11137-2

A.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性的一个参考可用于建立平均生物负载大于或等于 1.0 的产品的灭菌剂量（见 ISO11137-2 条款 7）。
- 2) 组成生物负载的微生物数量和抗性的一个参考可用于建立任何具有平均生物负载的产品的灭菌剂量（见 ISO11137-2 条款 8）。
- 3) 组成生物负载的微生物数量和抗性的一个参考可用于建立平均生物负载小于 1.0 的产品的灭菌剂量的值为 14.2KGY。

b) 证明 25kGy 有效的的方法见见 ISO11137-2 条款 9。

A.8.2.3 无导则提供

A.8.3 详细说明灭菌剂量和最大可接受剂量

无导则提供

A.8.4 最大可接受剂量, 确认或灭菌剂量在不同射线源之间的转移。

A.8.4.1 最大可接受剂量的转移

最大可接受剂量在与最初建立此剂量的射线源不同的源上的有效性的评估应考虑敷照中的剂量率和产品温度。较高的剂量率和较低的温度在产品上会有较低的氧化影响。例如, 适合低剂量率情况（伽玛射线或 X 射线）的产品至少将被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, 那么在同类型射线源之间的转移是合适的。

A.8.4.2 验证剂量或者灭菌剂量的转移

A.8.4.2.1 在具有广泛不同剂量率的不同射线源之间的转移能提供不同的灭菌效果, 证明灭菌的效力不会因为剂量率的改变而受影响为转移的许可提供必要的的数据。

A.8.4.2.2 当在干燥的条件下辐照时, 有效的实验证明灭菌效果与源的运行条件是互相独立的才被许可转移。

A.8.4.2. 关于 8.4.2.b 条款

A.9 确认

注:

- 1、 本标准中确认至少包括三个主要元素, 安装鉴定, 运行鉴定和性能鉴定。
- 2、 对于主要安装或仪器的新条款,

A9.1 安装鉴定用来证明灭菌设备和任何辅助的项目已经按照它们的说明书供应和安装了。

IQ 以描述设计和安装要求的文件开始。IQ 应当基于书面要求, 这些书面要求确保结构和安装要求在安装许可时就被评估并且满足这些结构和安装的要求, IQ 应以文件形式证明并且这些文件应包括图纸和所有结构材料的明细, 设备的尺寸和不确定度, 提供的服务以及能源供应。

IQ 应在设备的运行鉴定之前通过。

在 ISO11137: 1995 之前运行的辐照设施, 可能没有关于辐照装置变更的数据。

A.9.2 运行鉴定

见 ISO11137-3 辐射灭菌剂量导则, 无其他导则提供

运行鉴定通过辐照适当的实验材料来证明设备进行特定的辐照加工的能力。

A9.3 性能鉴定

性能鉴定是确定的一个步骤用来确定产品以证明设备稳定地按照预定的标准运行释放给产品符合特定无菌要求的、在特定剂量范围之内的剂量。

见 ISO11137-3

关于 9.3.1c), 如果在辐照容器中使用保护产品的一个体系, 保护产品的材料以及方法应包含在说明之中。

A9.4 确认的评审和批准

本活动包括采取并证明一个确认数据的评审以确认灭菌加工的可接受性同时形成并批准一个加工说明。

A.10 常规监测和控制

注：常规监测和控制的目的是证明确认的、特定的灭菌加工已经授予了产品。

A.10.1 无导则提供

A.10.2 见 ISO13485 产品装载和保存的特定要求。

A.10.3 无导则提供

A.10.4 当隔离产品时，应考虑以下方面：

a)产品之间的物理间隔

b)可靠的清单控制系统的使用

标签及标记的使用可以是程序的一部分。

A.10.5 如果某个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，那么产品应该被以包装材料固定从而防止在加工过程中不利的移动。

A.10.6 无导则提供

A.10.7 见 ISO11137-3,无其他导则提供。

A.10.8 无导则提供

A.10.9 对于伽玛辐照装置

来自加工参数监测和常规剂量计的结果的评审用来确保产品已经按照灭菌说明加工了。如果适当的话评审也应当包括：

—当测量的结果超出了特定的范围时将采取的措施，

—加工中断时将采取的措施。

常规运行条件的背离（比如停电，错误的传输移动，温度的变化）应立即导致加工中断和使源自动回到贮存位置。加工中断的原因和时间间隔应被记录，重新启动的程序应被证明和执行。

对于测量结果超出特定范围的情况，将被用于此种情况下的某个措施（例如，再加工，检查超出的读数的安全性，产品报废，更多的加工需要）应被证明和执行。

在辐照装置或传输系统失效的情况下，一个被证明的程序将被采用以确保程序中的一系列措施提供了产品灭菌剂量同时这个提供的剂量又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加工中断，产品在辐照装置中未被移动的中断通常不必采取措施。不过，此类加工中断应被证明和评审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上之的加工中断，在加工说明中应陈述：

—生产结束和灭菌加工结束之间最大的时间间隔，

—在此时间间隔之中将被采用的贮存和运输的条件

最大的时间间隔和条件被选择以确保产品的灭菌质量最少不会影响产品的无菌性。如果加工中断发生在灭菌期间并且这个中断会超出特定的时间推迟灭菌完成，产品灭菌的质量的影响将被确定同时应采取适当措施，此类措施包括产品报废。

明确的剂量测量应被执行以确定辐照剂量，包括加工中断之后启动辐照装置时授予产品的剂量，这些剂量至少达到灭菌剂量。这些测量也应当指出加工中断在授予产品的最大可接受剂量方面的影响。

见 ISO11137-3 以获得更多导则。

A.10.10 对于 X 射线及电子束辐照装置：

A.10.11 如果加工背离发生导致辐照剂量不足要求的剂量，如果以下条件同时成立，可以给产品授予一个增加的剂量：a)产品支持微生物生长的能力已经考虑过 b)授予产品的这个增加的剂量即可保证达到了最小剂量又可以保证不超过最大可接受剂量。见 ISO11137-3 以获得更多导则。

A.11 灭菌产品的放行

无导则提供

A.12 保持加工的有效性

A.12.1 证明持续有效

A.12.1.1 为了使灭菌剂量保持有效，产品必须在受控的条件下生产，这一受控条件是微生物数量和类型稳

定的生物负载。为证明灭菌剂量的持续有效，灭菌剂量审核每隔预定的时间周期要进行一次。

A.12.1.2

a)通常，每 3 个月一次的时间间隔用来探测生物负载的季节性变化。产品在受控条件下生产也不能显示生物负载的季节性变化。

b)无导则提供

A.12.1.3

A.12.1.4 无导则提供

A.12.1.5 无导则提供

A.12.1.6 无导则提供

A.12.2 再校准

无导则提供

A.12.3 设备维修

在维修记录评审期间，需注意方案和程序应该被修正以记录学习自设备的信息。

A.12.4 设备的再鉴定

如果再鉴定测量显示辐照装置安装鉴定（IQ）状况已经变更，那么性能鉴定（PQ）。

A.12.5 变更评估

A.12.5.1 对于伽玛辐照装置，运行鉴定需要进行的情况举例如下：

- 增加源之后
- 源的几何形状和位置变更后
- 传输系统变更后
- 产品辐照通道变更后
- 辐照容器变更后

运行鉴定的范围将取决于变更的类型和程度（见表 A.1，如下）。

表 A.1 — 伽玛辐照装置再鉴定导则

辐照装置变更	安装鉴定	运行鉴定			
	安装测试&设备文件	设备调试	设备效验	辐照装置剂量分布图	剂量分布图类型
增加、移动或重新布置源	√			√	同种材料用以设计范围
辐照容器/装载载体再设计	√	√		√	同种材料用以设计范围
在辐照室内移动或再布置高出地面的传输系统	√	√		√	同种材料用以设计范围
移动或再布置关键产品通道内的停止单元	√	√		√	同种材料用以设计范围
移动或再布置关键产品通道外的停止单元	√	√			
替换源链（钢丝绳）	√	√			
重新设计源的驱动系统	√			√	转移剂量
影响产品和源之间距离的再设计	√	√		√	同种材料用以设计范围 转移剂量
重新设计源架系统	√	√		√	同种材料用以设计范围 转移剂量
辐照通道计时器类型的变更	√	√	√		
辐照装置安全监视设备类型的变更	√	√	√		

贮源水井水位监视设备类型的变更	√	√	√ 如果可能		
<p>注：</p> <p>1 没有改变源的几何形状的增加情况可以只要求进行部分同种材料剂量分布图工作来确定精确的模型或修改的目标。反之，改变源的几何形状的增加情况要求重做除一些诸如部分装载或中央装载之类的辅助工作之外的所有同种材料的剂量分布图。</p> <p>2 运行调试的待解决的结果（如源位置的确认），辐照装置剂量分布图在源链替换之后可能要求做。</p> <p>3 运行鉴定剂量分布图结果可能导致重新进行性能鉴定。</p>					

目录

1. 范围
2. 标准资料
3. 术语和定义
 - 3.1 术语
 - 3.2 定义
4. 用于剂量设定,剂量证明和剂量审核的产品族的定义和保持
 - 4.1 总则
 - 4.2 产品族的定义
 - 4.3 指定一个产品代表产品族,进行剂量验证实验和剂量审核
 - 4.3.1 产品族的代表产品
 - 4.3.2 主要产品
 - 4.3.3 等效产品
 - 4.3.4 模拟产品
 - 4.4 产品族的维持
 - 4.4.1 周期性检查
 - 4.4.2 产品或生产过程的修正
 - 4.4.3 记录
 - 4.5 某个产品族灭菌剂量验证或灭菌剂量审核失败的影响
5. 选择和检测产品以建立和验证灭菌剂量
 - 5.1 产品性质
 - 5.2 样品单元
 - 5.3 取样方法
 - 5.4 微生物试验
 - 5.5 辐照
6. 剂量设定方法
7. 方法 1:利用生物信息设定灭菌剂量
 - 7.1 基本原理
 - 7.2 初始污染菌等于或大于 1.0 的产品
 - 7.2.1 方法 1 对于多批产品的程序
 - 7.2.1.1 总则
 - 7.2.1.2 步骤 1:选择 SAL 和获得产品样品

- 7.2.1.3 步骤 2:确定平均初始污染菌
- 7.2.1.4 步骤 3:获得验证剂量
- 7.2.1.5 步骤 4:实施验证剂量实验
- 7.2.1.5 步骤 5:建立灭菌剂量
- 7.2.2 方法 1 适用于单一产品批的方法一的程序
 - 7.2.2.1 原理
 - 7.2.2.2 总则
 - 7.2.2.3 步骤 1:选择 SAL 和取样
 - 7.2.2.4 步骤 2:确定平均初始污染菌
 - 7.2.2.5 步骤 3:获得验证剂量
 - 7.2.2.6 步骤 4:实施验证剂量
 - 7.2.2.7 步骤 5:建立灭菌剂量
- 7.3 对于多批或单批平均初始污染菌在 0.1~0.9 范围内的产品
- 8. 方法 2 用增量剂量实验中得到的部分阳性信息确定外推因子的剂量设定
 - 8.1 原理
 - 8.2 方法 2A 的过程
 - 8.2.1 总则
 - 8.2.2 步骤 1 选择 SAL 和取样
 - 8.2.3 步骤 2 实施增量剂量实验
 - 8.2.3.1 总则
 - 8.2.3.2 A 和 FFP
 - 8.2.3.3 D*
 - 8.2.3.4 CD*批
 - 8.2.4 步骤 3: 实施验证剂量实验
 - 8.2.5 步骤 4: 建立灭菌剂量
 - 8.3 方法 2B 的程序
 - 8.3.1 总则
 - 8.3.2 步骤 1 选择 SAL 和取样
 - 8.3.3 步骤 2 实施增量剂量实验
 - 8.3.3.1 原理
 - 8.3.3.2 A 和 FFP
 - 8.3.3.3 D*
 - 8.3.3.4 CD*
 - 8.3.4 步骤 3: 实施验证剂量实验
 - 8.3.5 步骤 4: 建立灭菌剂量
- 9. VDmax 方法
 - 9.1 原理
 - 9.2 平均初始污染菌在 0.1~1000 范围的产品
 - 9.2.1 多个产品批实施VD²⁵max剂量的方法
 - 9.2.1.1 原理
 - 9.2.1.2 步骤 1: 获得产品样品
 - 9.2.1.3 步骤 2: 测定平均初始污染菌
 - 9.2.1.4 步骤 3: 获得VD²⁵max
 - 9.2.1.5 步骤 4: 实施验证剂量

- 9.2.1.6 步骤 5: 结果分析
- 9.2.2 确定的验证剂量实验
 - 9.2.2.1 原理
 - 9.2.2.2 步骤 1: 取样
 - 9.2.2.3 步骤 2: 实施证实验验证剂量实验
 - 9.2.2.4 步骤 3: 结果分析
- 9.2.3 对于单批产品实施 $VD^{25}max$ 的方法过程
 - 9.2.3.1 原理
 - 9.2.3.2 总则
 - 9.2.3.3 步骤 1: 取样
 - 9.2.3.4 步骤 2: 测定平均初始污染菌
 - 9.2.3.5 步骤 3: 获得 $VD^{25}max$
 - 9.2.3.6 步骤 4: 实施验证剂量过程
 - 9.2.3.7 步骤 5: 结果分析

9.3 平均初始污染菌在 0.1~1.5 范围内的产品

- 9.3.1 对于多批产品实施 $VD^{25}max$ 的方法过程
 - 9.3.1.1 原理
 - 9.3.1.2 步骤 1 取样
 - 9.3.1.3 步骤 2 测定平均初始污染菌
 - 9.3.1.4 步骤 3 获得 $VD^{25}max$
 - 9.3.1.5 步骤 4 实施验证剂量过程
 - 9.3.1.6 步骤 5 结果分析
- 9.3.2 相同的验证剂量过程
 - 9.3.2.1 原理
 - 9.3.2.2 步骤 1 取样
 - 9.3.2.3 步骤 2 实施相同的验证剂量实验
 - 9.3.2.4 步骤 3 结果分析
- 9.3.3 对于单批产品使用 $VD^{25}max$ 的方法过程
 - 9.3.3.1 基本原理
 - 9.3.3.2 原理
 - 9.3.3.3 步骤 1 取样
 - 9.3.3.4 步骤 2 测定平均初始污染菌
 - 9.3.3.5 步骤 3 取 $VD^{25}max$
 - 9.3.3.6 步骤 4 实施验证剂量过程
 - 9.3.3.7 步骤 5 结果分析

10. 灭菌剂量审核

- 10.1 目的和周期
- 10.2 使用方法 1 和方法 2 建立的灭菌剂量的审核
 - 10.2.1 原理
 - 10.2.2 步骤 1 取样
 - 10.2.3 步骤 2 测定平均初始污染菌
 - 10.2.4 步骤 3 实施验证剂量
 - 10.2.5 步骤 4 结果分析

10.2.6 使用方法 1, 方法 2A 或方法 2B 建立的灭菌剂量的增加

10.2.6.1 原理

10.2.6.2 步骤 1 失败的验证剂量审核的数据分析

10.2.6.3 步骤 2 决定增量因子

10.2.6.4 步骤 3 计算校正剂量 (达到 10^{-2} SAL 的剂量)

10.2.6.5 步骤 4 计算增加的灭菌剂量

10.3 使用 VDmax 方法证明的灭菌剂量的审核

10.3.1 原理

10.3.2 步骤 1 取样

10.3.3 步骤 2 测定平均初始污染菌

10.3.4 步骤 3 实施验证剂量实验

10.3.5 步骤 4 结果分析

10.3.6 证实的灭菌剂量审核

10.3.6.1 原理

10.3.6.2 步骤 1 取样

10.3.6.3 步骤 2 实施证实的验证剂量的实验

10.3.6.4 步骤 3 结果分析

10.3.7 使用 VD^{25} max 或 VD^{15} max 方法证实的灭菌剂量的增加

10.3.7.1 VD^{25} max

10.3.7.2 VD^{15} max

11. 实例

11.1 方法 1 实例

11.2 方法 2 实例

11.2.1 原理

11.2.2 方法 2A (SIP=1.0) 实例

11.2.2.1 步骤 1 选择 SAL 和取样

11.2.2.2 步骤 2 实施增量剂量实验

11.2.2.3 步骤 3 实施验证剂量实验

11.2.2.4 步骤 4 建立灭菌剂量

11.2.3 方法 2A 实例 (SIP < 1.0)

11.2.3.1 步骤 1 选择 SAL 和取样

11.2.3.2 步骤 2 实施增量剂量实验

11.2.3.3 步骤 3 实施验证剂量实验

11.2.3.4 步骤 4 建立灭菌剂量

11.2.4 方法 2B 实例

11.2.4.1 步骤 1 选择 SAL 和取样

11.2.4.2 步骤 2 实施增量剂量实验

11.2.4.3 步骤 3 实施验证剂量实验

11.2.4.4 步骤 4 建立灭菌剂量

11.3 方法 VDmax 实例

11.4 方法 1 灭菌剂量审核实例

11.5 方法 2 灭菌剂量审核实例

11.6 方法 VDmax 灭菌剂量审核实例

医疗保健产品辐射灭菌第二部分—灭菌剂量设定

1. 概述

1.1 该国际标准规定了达到无菌的特定要求所需设定最小灭菌剂量的方法以及规定了为达到 10^{-6} SAL(无菌保证水平)证明使用 25 kGy或 15kGy 有效的方法。

该标准也规定了为证明灭菌剂量持续有效的剂量审核的方法。

1.2 在本国际标准中规定的剂量设定和证明的方法符合国际标准 11137-1 中 8.2 所规定的要求,其它符合这些要求的方法也可以使用。基于这个理由,标准 11137-2 被看作为“参考资料”。使用的“应该”“必须”等术语,应该仅被当作这个标准的延续;亦即如果决定使用这些方法之一时,那么这些方法应完全符合这些要求(必须)和建议(应该)作为本标准的配套推荐。

2 参考资料

下列参考文件对于应用本文件是必不可少的,对于有期限的资料,只引用适用的版本,对于无限期的资料,使用最新的参考文件版本,(包括任何修订本),IEC 和 ISO 的成员保持为目前有效的国际标准的注册者。

ISO 13485:2003 医疗器械-质量管理体系-规定和要求

ISO 11137-1 医疗保健产品灭菌_辐射灭菌_第一部分_医疗器械灭菌过程的过程控制和确认

ISO 11737-1 医疗器械灭菌_微生物学方法_第一部分_产品初始污染菌的评估

ISO11737-2 医疗器械灭菌_微生物学方法_第二部分_灭菌过程确认中的无菌实验

3 名词和定义

本国际标准采用 ISO11137-1 中的术语及下列定义

3.1 名词

3.1.1 A 中位 ffp 剂量 – 首次阳性分数 FFP 得到的校正剂量

3.1.2 CD* 在方法 2 剂量验证过程中 100 个辐照产品无菌试验的阳性个数

3.1.3 d* 从给定产品批中抽取的产品单元的增量剂量实验中得到的剂量

3.1.4 D* 是要求试样达到 10^{-2} SAL 的初始估计剂量

3.1.5 D** 最后得到的用于计算灭菌剂量的达到 10^{-2} SAL 的剂量评估值

3.1.6 DD*方法 2 中剂量验证实验中所实施的剂量

3.1.7 DS 存活于DD*剂量下的产品内微生物的D¹⁰值的估测值

3.1.8 D¹⁰值 将同源微生物总数杀灭 90%所需的辐射剂量或时间

注:本标准中的D¹⁰值 只有辐射剂量没有时间

3.1.9 ffp (首个阳性分数的剂量)

辐照剂量系列中最低的剂量,

3.1.10 FFP (首个阳性分数的剂量)

3.1.11 FNP(首个没有阳性的剂量)

实验样本中达到 10^{-2} SAL的剂量估值,用于计算DS

3.1.12 VDmax 给定初始污染菌的最大验证剂量,与确定的达到 10^{-6} SAL的灭菌剂量相一致

3.2 定义

3.2.1 批 期望在特征和质量上相同的,并在某一确定制造周期中生产出的一定量的半成

品或成品。

3.2.2 假阳性 实验结果的浑浊被解释为试验样本长菌,然而长菌是由外来微生物的污染所致或是由于样本和试验用培养基相互影响的结果。

3.2.3 阳性分数

以无菌实验测试的阳性次数作分子,以测试数作分母的商

3.2.4 增量剂量 一系列用于数个单元产品或其组分的剂量,在剂量设定的方法中它用于建立和证实灭菌剂量。

3.2.5 阴性无菌试验 无菌试验的样本或部分经培养后没有微生物生长的结果

3.2.6 阳性无菌试验 无菌试验的样本或部分经培养后有微生物生长的结果

3.2.7 样本份额(SIP) 被检测医疗保健产品规定的份额

3.2.8 灭菌剂量审核 对灭菌剂量是否需要变化所进行的实验

3.2.9 验证剂量 为达到预先给定的 SAL 所实施的辐照剂量,在灭菌剂量设定中它用于建立和证实灭菌剂量。

4 用于剂量设定和剂量验证及灭菌剂量审核的产品分类的定义和维持

4.1 原理

灭菌剂量的建立和灭菌剂量的审核是 ISO11137-1 第 8 部分加工确认及 ISO11137-1 第 12 部分保持加工过程的持续有效中的部分内容,产品可以分为几类,产品类的定义主要依据产品内部或表面微生物的数量和种类(初始污染菌)。而在产品分类时没有考虑加工方面的变化,例如密度、产品包装内部的构造,因为他们不是影响初始污染菌的因素。下面所描述的产品类的定义,在其它的灭菌方法中也可以使用,但与辐射灭菌相关的结果就是辐射灭菌过程。了解在建立灭菌剂量和灭菌剂量审核中使用产品分类带来的风险是很重要的,其中一个风险就是在那些影响辐射加工持续有效的生产过程中发现不易被察觉的变化的能力的降低。另外,用单个产品描述一批产品可能不能发现这一批产品中其它产品所发生的变化,应该对发现一批产品中其它产品的变化的能力的降低进行评估,并且对维持产品分类进行策划,并在工作开始前完成。

4.2 指定产品类别

4.2.1 产品分类的准则应该形成文件,被认为是可能的同类产品的相似点和这些准则应进行评估,另外,考虑到的因素包括所有与形成产品有关的影响初始污染菌的因素,包括:

- a) 原材料的性质和来源(包括多种来源)
- b) 成分
- c) 产品的外形和体积
- d) 生产过程
- e) 生产设备
- f) 生产环境
- g) 生产地点

这些评估和因素应形成报告(见 11137-1 4.1)

4.2.2 如果表明相关产品的可变性是相似的和可控的产品应被分为同一类。

4.2.3 同一类的产品,应表明它们的初始污染菌包括数量和种类是相似的。因产品在不同产地生产,应考虑到影响初始污染菌的因素:包括

- a) 产地之间地理位置和气候的不同
- b) 生产过程和环境的控制方面的不同
- c) 原材料和助料的来源的不同(例如 水)

具有一个以上生产厂地的同一类产品,应将产品归类作详细的证明并形成报告。

4.3 对一个产品批实施验证剂量实验和灭菌剂量审核的设计

4.3.1 描述产品批的产品样本

4.3.1.1 应以产品上或内部的微生物数量和分布情况为依据选择产品来描述产品批

4.3.1.2 产品批的描述应包括下列内容

- a) 主要产品(见 4.3.2)或
- b) 等同的产品(见 4.3.3)或
- c) 模拟的产品(见 4.3.4)或

4.3.1.3 应形成正规的评估文件来决定 4.3.1.2 中三种潜在的有代表性的产品哪一种是恰当的, 评估应包括下列内容:

- a) 组成初始污染菌的微生物的数量
- b) 组成初始污染菌的微生物的种类
- c) 产品的大小
- d) 产品成分的数量
- e) 产品的组成
- f) 制造过程的自动化程度
- g) 生产环境

4.3.2 主要产品

一批产品中的一个成员如果经评估(见 4.3.1.3)显示这个成员比这一产品批的其它成员呈现出更大的代表性,就应该被确定为主要成员。有些情况下一批产品中有几种成员都被确定为主要成员,这种情况下这些成员中的任何一个都可以被选择作为主要成员代表这一批产品,见 4.3.3

4.3.3 等同产品

如果经评估显示这一组产品中的每一种都需要相同的灭菌剂量,那么这组产品就被看作是等同的。按照规定的周期选择等同产品代表一批产品,包括一批产品的不同组成成分,至少是 i) 随机选取或是 ii) 按计划包含产品族类的不同产品。选择代表产品族类的等同产品时应考虑生产量和适用性。

4.3.4 模拟产品

如果构成一批产品的成分相同,或一种组成的灭菌过程与其它组成有很大差异,就只能用模拟产品代表整批产品,模拟产品应该用与实际产品同一方式包装和相同的材料。

注:A 模拟产品不是供临床使用,它是单独为建立和证实灭菌剂量而制作的。

模拟产品可以是,

- a) 在材料和体积上与实际产品相似,加工过程相似;例如:用一件经历过整个加工过程的原料,或
- b) 一批产品中,使用时选取不能被典型地结合的产品组成;例如,输液管包括多个滤器,夹子和盖帽在一批产品中它们是其它产品的组成部分。

4.4 产品分类的保持

4.4.1 周期性检查

按规定的频率进行检查以确保产品分类和代表产品类的产品持续有效。对可以影响到产品类内成员资格的产品和/或加工的检查应分派给能够胜任的人员负责。这种检查至少每年进行一次确保产品分类和代表每批产品的产品能够持续有效。应按照 ISO11137-1 4.1 将检查和评估结果形成报告。

4.4.2 产品及生产过程的变更

改变产品,如原材料(性质和来源),成分或产品设计(包括体积),和/或变更生产过程,如设备,环境或产地,应通过正式的,改变控制系统的文件进行评估,这种变更能够改变规定

产品类型的基础或改变选择产品批代表产品的基础。重大的改变时应要求规定新的产品族或选择不同的代表性产品。

4.4.3 记录

产品类型的记录应该被保存。

4.5 一批产品建立灭菌剂量失败和灭菌剂量审核失败的后果

在建立灭菌剂量和灭菌剂量审核期间出现失败的事件,应该认为产品批中所有的产品都受到影响。后来的操作应涉及产品批中所有的产品。

5. 选择和测试产品以建立和证实灭菌剂量

5.1 产品性质

5.1.1 灭菌产品可以包括,

- a) 在它的原包装中是单个的保健产品
- b) 原包装内是一套组件,使用时就地装配起来构成医疗保健产品,及与配套产品一起使用的附件,
- c) 原包装内有许多相同的医疗保健产品,
- d) 一套组成多样,加工程序相关的医疗保健产品

实施剂量设定和剂量验证的产品单元应按照表 1

表 1 建立和验证灭菌剂量的产品单元的性质

产品类型	用于初始污染菌估计,验证剂量和增量剂量的产品单元	基本原理
在原包装中是单个的医疗保健产品	单件医疗保健产品	每一件产品单独用于临床
原包装中是一套组件	产品组件的组合	作为一个产品组装的组件一起用于临床
原包装中是许多同种产品	使用原包装中的单个产品	每一件产品单独用于临床
一套加工程序相关的产品	组成套件的每一类产品	每一件产品单独用于临床
在剂量设定中,根据产品类型选择的灭菌剂量要求是最高灭菌剂量 注:关于 SIPs 和具有 5.1.1 b 所述特性的产品的使用指南见 5.2,产品分类和具有 5.1.1 d 中特性的产品的使用见 4		

5.1.2 如果部分产品对其灭菌有特殊声明,可以只根据这部分产品建立灭菌剂量。

注:例如 产品标识声明只有输液管是无菌的,灭菌剂量可以仅仅根据输液管的初始污染菌的检测和无菌试验的结果来建立。

5.2 样品份额 (SIP)

5.2.1 平均初始菌范围在 0.1-0.9 的产品,实验应该按照表 1 使用整个产品

5.2.2 平均初始污染菌等于或大于 1.0,只要可行就按照表 1,使用整个产品单元用于实验,当使用整个产品不可行时,则选择对检验操作方便的产品的一部分 (SIP),替代整个产品。该 SIP 应是在实验室中可能实际操作的最大部分。

5.2.3 如果一个 SIP 用于建立灭菌剂量,该 SIP 应该能够代表检测产品上或内的微生物的抗力,如果不能证明初始污染菌平均分布在产品上(或内),那么 SIP 的构成应随机从组成生产产品的每一种材料按比例选择。SIP 可按被检单元产品的长度、质量、体积或表面积计算(见表 2 示例)。

表 2 SIP 计算示例

SIP 计算的基础	产品举例
表面积	移植物（不可吸收的） 管形物（直径不同）
质量	药粉 敷料 植入物（可吸收的）
长度	管形物（直径一致）
容积	液体

5.2.4 准备和包装每一个 SIP 必须选择令初始污染菌的变动降至最小的条件。各 SIP 的准备应在受控的环境条件下进行，且在可能时，包装材料应与成品的包装相同。

5.2.5 应证实 SIP 选择的充分性，SIP 的初始污染菌必须是 a) 使用比原始检验的 SIP 更大的 SIP，并符合指标，或 b) 20 个未辐照样品单元经无菌检验至少有 17 个为阳性（即 85 % 为阳性）。如果达不到这一指标，则要求有比原始检验样品更大的 SIP，并符合指标。如果实验使用整个单元产品（SIP=1.0），就没有必要证明 SIP 的有效性。

5.3 取样方法

5.3.1 用于建立灭菌剂量的样品应该能够代表常规加工过程和条件下生产的产品。通常，用于初始污染菌检验或无菌实验的每一个产品单元都应取自分别独立的原包装。

5.3.2 如果不是使用模拟产品(见 4.3.4)，样品应在产品灭菌阶段以前立即随机抽取，抽取的样品应能代表一个生产周期，样品单元可以从产品的次品中选择，如果这些产品的次品是在相同生产过程和环境条件下生产的。

5.4 微生物检测

5.4.1 初始污染菌检测和无菌检验应分别按照 ISO11737-1 和 ISO11737-2 的要求进行。

当无菌检验使用单一培养基时，一般推荐使用大豆酪蛋白肉汤，培养温度为 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ ，培养周期为 14 天。如果有理由怀疑这种培养基和温度不支持现有的微生物的生长，就应该使用其它的适合的培养基和培养条件。（见 Herring 等【1974】，Favero[1971]，和 NHB5340.1A【1968】）

任何时候实际产品都应以原始形式和包装进行辐照。然而为了减少无菌试验中出现假阳性的可能性，一个产品单元可以在灭菌前拆开并重新包装。辐照前可能改变微生物的数量及其对辐照的灵敏度的处理是不可以接受的（例如：操作改变了微生物周围的化学环境，最典型的是氧气的压力）。重新包装产品单元的材料，应能耐受辐照时所实施的辐照剂量和辐照后的处理，以减少污染的可能性。

5.4.2 初始污染菌的检测必须使用经过包装的产品。

注：通常，样品从包装中转移并除去包装应足够用于初始污染菌检测

5.5 辐照

5.5.1 用于建立和验证灭菌剂量的产品辐照应该在已按照 ISO11137-1 资质完成了安装鉴定，运行鉴定和性能鉴定的装置内进行。

5.5.2 剂量测量应按照 ISO11137-1 进行。

注：见 ISO 11137-3 辐射灭菌中剂量计方面的指南

6 灭菌剂量设定方法

6.1 按照 ISO11137-1 的 8.2 中灭菌剂量选择（指定产品的灭菌剂量），应选择下列方法之一，

a) 方法 1 对于多批和单批的产品（见条款 7）

b) 方法 2A（见 8.2）

- c) 方法 2B (见 8.3), 或
 - d) 提供保证与 a) b) c) 相同的指定的无菌保证水平要求的方法
- 6.2 如果已经按照 IS011137-1 8.2 建立了灭菌剂量, 就必须通过下列方法之一得以证实:
- a) 对于平均初始污染菌范围在 0.1-1000 (包括 1000) 的产品, 通过下列方法:
 - 1) 方法 VD_{max}^{25} 见 9.2.1 和 9.2.3,
 - 2) 方法 1, (见 7), 取决于得到的灭菌剂量的值小于或等于 25 kGy,
 - 3) 方法 2 (见 8), 取决于得到的灭菌剂量的值小于或等于 25 kGy, 或
 - 4) 一种能提供与上述 1) ,2) ,和 3) 相同保证得到 $SAL=10^{-6}$ 最大值的方法
 - b) 对于平均初始污染菌在 0.1-1.5 范围的产品
 - 1) 方法 VD_{max}^{15} 见 9.3.1 和 9.3.3,
 - 2) 方法 1, (见 7), 导出的灭菌剂量的值小于或等于 15 kGy,
 - 3) 方法 2 (见 8), 导出的灭菌剂量的值小于或等于 15 kGy, 或
 - 4) 可以提供和上述 1) ,2) ,和 3) 相同无菌保证水平的一种方法, 用于最大的达到 $10^{-6}SAL$

7 方法 1 用初始污染菌信息建立灭菌剂量

7.1 原理

该灭菌剂量设定方法由实验验证表明, 产品微生物群对辐照的灵敏度大于或等于标准抗力分布的微生物群 (SDR)。

对 SDR 已作出了合理的选择, SDR 按 D_{10} 值和整个微生物群中值发生的可能性对微生物抗力做了详细说明 (见表 3)。使用计算机对为达到 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} SAL 值所需的各个剂量按照灭菌前产品上的逐步增长的平均初始污染菌进行计算。针对给定的平均初始污染菌计算出的值列在表 5 和表 6 中。

表 3—在方法 1 中使用的标准抗力分布 (Whitby and Gelda, 1979)

D_{10} 值 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

实践中, 选用平均初始污染菌作为确定值, 对具有这种生物负载的单元产品给予可能达到 $10^{-2}SAL$ 的剂量可从表 5 或 6 中读出。该剂量称作验证剂量, 它代表能使具有标准抗力分布的微生物群减少到有菌的单元产品发生率为 1% 的剂量, 然后用 100 个单元产品暴露于选定的验证剂量, 每一单元产品单独进行无菌检验。若 100 个样本的试验出现的阳性数不超过 2 个, 再回到表 5 或表 6 查出在估测平均初始污染菌水平下获得各种要求的 SAL 的灭菌剂量。

注 1: 允许两个阳性的原理是依据, 假设发生阳性的概率的平均值分布是按照泊松分布的, 根据这种分布, 检测时出现 0, 1, 2 个阳性的概率之和是 0.92, 见下表 4

表 4 在 $10^{-2}SAL$ 下检测 100 份样本出现阳性的概率

阳性数	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 2 IS011137:1995 方法 1 表 B1, 给出验证剂量和灭菌剂量, 对应增长的初始污染菌值, 提供的剂量也有规律地增长。剂量的增量是 0.1 kGy, 而初始污染菌的值是以不规律的方式增加, 并切这个值既有整数也有小数 (如 104; 112.6; 121.9; 131.9; 等)。为了改进这个表格, 使之更易于使用和说明, 在本标准的表 5 和表

6 中的初始污染菌的值用有规律的逐渐增加的整数表示,初始污染菌的增量是以验证剂量在 0.1 kGy 范围的增长而增加的,验证剂量的值小数点后保留一位有效数字。

7.2 初始污染菌的值等于或大于 1.0 的产品

7.2.1 方法 1 用于多批产品的步骤

7.2.1.1 总则

应用方法 1 将进行下列 5 个步骤

注:实例,见 11.1

7.2.1.2 步骤 1: 选择 SAL 并获得产品样品

7.2.1.2.1 记录产品准备使用的 SAL

7.2.1.2.2 按照 5.1, 5.2, 5.3 从三个独立的产品批中每批至少抽取 10 个样品。

7.2.1.3 步骤 2: 测定初始污染菌

7.2.1.3.1 的测定中, ISO11737-1 中描述的初始污染菌的确定运用了一个校正因子,该校正因子取自对活菌计数的初始污染菌检测技术的验证,方法 1 中建立灭菌剂量可以直接使用没有使用校正因子的活菌计数。没有使用校正因子的初始污染菌可能会被低估。在方法 1 中使用了被低估的初始污染菌将会导致建立灭菌剂量步骤中出现较大的抗力。

7.2.1.3.2 测定至少 30 个样品单元的每件样品的初始污染菌并计算,

a) 三批中的每一批的的平均的单元产品初始污染菌(批平均),和

b) 所有的单元产品平均初始污染菌(总平均初始污染菌)。

注:初始污染菌通常依靠独立的产品单元测定,但当初始污染菌较低(如小于 10),允许集中测单独一批中 10 个单元产品来确定批平均初始污染菌。

7.2.1.3.3 将三批产品的每批平均初始污染菌与总平均初始污染菌比较,确定是否有一批平均值是总平均值的两倍或两倍以上。

7.2.1.4 步骤 3 建立验证剂量

7.2.1.4.1 用下列数据之一从表 5 中获得 SAL=10⁻² 时的剂量

a) 如果一批或更多批次平均初始污染菌等于或大于总平均初始污染菌的两倍,则使用最高批次值;或

b) 如果批次平均初始污染菌的每一个小于总平均初始污染菌的两倍,则使用总平均初始污染菌。

指定这个剂量作为验证剂量

如果在无菌试验中使用 SIP,那么这个 SIP 应该是建立验证剂量的初始污染菌测定中使用的 SIP。

7.2.1.4.2 如果平均初始污染菌在表 5 中没有给出,则用比实际计算的初始污染菌大些的,最接近表中数值的平均初始污染菌。

7.2.1.5 步骤 4 完成验证剂量实验

7.2.1.5.1 从一个单独批次产品中选择 100 个产品单元。步骤 4 中的 100 个产品单元,可从步骤 2 中得出初始污染菌的各批次的任一批中选择,或从能代表正常生产条件下制造的第四批产品中得到。在选择所用的批次时产品支持微生物生长的能力应予以考虑。

7.2.1.5.2 用在表 5 中获得的验证剂量辐照产品单元。使用剂量计检测剂量。最高剂量不能超出验证剂量的 10%。如果计算的辐照样品的平均剂量少于验证剂量的 90%,则验证剂量实验要重做。如果样品吸收剂量比验证剂量的 90%少,并且实施无菌实验时,观察到的结果是可接受的(见 7.2.1.5.4),则验证实验不需重做。

7.2.1.5.3 按照 ISO11737-2 (见 5.4.1) 分别对已辐照产品单元做无菌检验并记录无

菌试验的阳性个数。

7.2.1.5.4 如果上述 100 个无菌试验的阳性个数不超过 2 个，则验证可以接受。

7.2.1.5.5 如果无菌试验阳性数多于 2 个，那么验证实验不能接受，且这一点不能归因于初始污染菌测定不正确、在测定初始污染菌时未使用校正因子、无菌试验操作不正确或验证剂量实施不正确。

如果这些情况的任何一种发生，那么验证实验就要重做。

如果验证没有被接受，并且不能归因于纠正措施的实施，那么这种剂量设定方法就是无效的，必须选择另一种剂量设定方法。（见 6）

7.2.1.6 步骤 5 建立灭菌剂量

7.2.1.6.1 如果实验使用整个产品，并且验证剂量是可以接受的，从表 5 中得到最接近平均初始污染菌的单元产品的灭菌剂量，该初始污染菌与单元产品的平均初始污染菌，相等或更大，然后读出达到指定 SAL 所需剂量。

7.2.1.6.2 如果使用的样品 $SIP < 1.0$ ，并且验证剂量可以接受，用 SIP 平均初始污染菌除以 SIP 值，计算整个样品的平均初始污染菌，从表 5 中得到最接近平均初始污染菌的单元产品的灭菌剂量，该初始污染菌与单元产品的平均初始污染菌相等或更大，然后读出达到指定 SAL 所需剂量。

表 5 具有标准抗力分布的平均初始污染菌大于等于 1.0 达到给定 SAL 所需辐照剂量（见原文）

注：表列值用于计量设定方法 1 的步骤 3, 4 和 5

7.2.2 方法 1 适合单独批产品的步骤

7.2.2.1 基本原理

该方法适合方法 1，仅用于单批产品建立灭菌剂量。是一种产品上微生物对辐照的灵敏度大于标准抗力微生物群进行验证实验建立灭菌剂量的方法。

7.2.2.2 概要

适合方法 1 的应用，应进行下列 5 步

7.2.2.3 步骤 1 选择 SAL 获得样品。

7.2.2.3.1 记录准备使用的产品的 SAL

7.2.2.3.2 按照 5.1, 5.2, 5.3 从一个独立批中至少抽取 10 个样品。

7.2.2.4 步骤 2: 测定初始污染菌

7.2.2.4.1 确定初始污染菌测定中是否提供了校正因子。初始污染菌的测定中，按照 ISO11737-1 中给出的校正因子，该校正因子取自对初始污染菌检测技术，活菌计数的确认，方法 1 中建立灭菌剂量可以使用没有使用校正因子活菌数。没有使用校正因子的初始污染菌可能会被低估。在方法 1 中使用了被低估的初始污染菌将会导致建立灭菌剂量步骤的较大改变。

7.2.2.4.2 测定至少 10 个样品单元的每一个的初始污染菌并计算所有样品单元的平均初始污染菌(总平均初始污染菌)。

注：一般情况用独立的产品单元测定初始污染菌，但当初始污染菌很低(如:小于 10)，可以从单独一批中一起测 10 个单元产品来确定批平均初始污染菌。

7.2.2.5 步骤 3 建立验证剂量

7.2.2.5.1 用平均初始污染菌从表 5 中取得 $SAL=10^{-2}$ 时的剂量，指定该剂量为验证剂量。

如果在无菌试验中使用 SIP，那么就用 SIP 平均初始污染菌建立验证剂量。

7.2.2.5.2 如果平均初始污染菌在表 5 中没有给出，则用比实际计算的初始污染菌大些的，最接近表中数值的平均初始污染菌。

7.2.2.6 步骤 4 完成验证剂量实验

7.2.2.6.1 从一个单独批次产品中选择 100 个产品单元。

7.2.2.6.2 用在表 5 中获得的验证剂量辐照产品单元。使用剂量计检测剂量。最高剂量不能超出验证剂量的 10%。如果计算的辐照样品的平均剂量少于验证剂量的 90%，则验证剂量实验要重做。

注：如果样品吸收剂量比验证剂量的 90%少，并且实施无菌实验时，观察到的结果是可接受的(见 7.2.2.6.4)，则验证实验不需重做。

7.2.2.6.3 按照 ISO11737-2 (见 5.4.1) 分别对已辐照产品单元做无菌检验并记录无菌试验的阳性个数。

7.2.2.6.4 如果上述 100 个无菌试验的阳性个数不超过 2 个，则验证可以接受。

7.2.2.6.5 如果无菌试验阳性数多于 2 个，那么验证实验不能接受，且这一点不能归因于初始污染菌测定不正确、在测定初始污染菌时未使用校正因子、无菌试验实施不正确或验证剂量实施不正确。

如果验证没有被接受，并且不能归因于纠正措施的实施，那么这种剂量设定方法就是无效的，必须选择另一种剂量设定方法。（见 6）

发生上述任何一种情况，验证剂量实验就要重做。

7.2.2.7 步骤 5 建立灭菌剂量

7.2.2.1 如果实验使用整个产品，并且验证剂量是可以接受的，从表 5 中得到最接近平均初始污染菌的单元产品的灭菌剂量，该初始污染菌与单元产品的平均初始污染菌，相等或更大，然后读出达到指定 SAL 所需剂量。

7.2.2.2 如果使用的样品 $SIP < 1.0$ ，并且验证剂量可以接受，用 SIP 平均初始污染菌除以 SIP 值，计算整个样品的平均初始污染菌，从表 5 中得到最接近平均初始污染菌的单元产品的灭菌剂量，该初始污染菌与单元产品的平均初始污染菌相等或更大，然后读出达到指定 SAL 所需剂量。

7.3 多批或单批的产品平均初始污染菌在 0.1-0.9 范围

平均初始污染菌在 0.1-0.9 范围的产品，对于多批（见 7.2.1）或单批（见 7.2.2）的产品使用上述方法 1，除了，

- a) 按照表 1 整个产品用于实验
- b) 初始污染菌测定中使用校正因子，并
- c) 查表 6，获得 SAL 为 10^{-2} 的剂量（验证剂量）及指定 SAL 的灭菌剂量。

注：实例见 11.1

表 6 一具有标准抗力分布的平均初始污染菌范围为 0.1-0.9 达到给定 SAL 所需辐照剂量

注：把用于建立灭菌剂量的方法 1 中步骤 3，4 和 5 的值制成表

平均 初始 菌	无菌保证水平					平均 初始 菌	无菌保证水平				
	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						

平均初始污染菌在大于 0.9 小于 1.0 的范围内，使用表 5 初始污染菌为 1 的值。

8 方法 2：用增量剂量实验中得到的部分阳性信息确定外推因子的剂量设定

8.1 用方法 2，可得到产品上微生物对辐照抗力的信息。本方法使用暴露于一系列增量剂量的产品样本无菌实验的结果，估计在 100 个单元产品中期望一个有菌的剂量（即 10^{-2} ），暴露于这一剂量后残存的微生物应有比原始生物负载更均匀的 D_{10} 值。从该增量剂量实验估测出一个 D_{10} 值，用这个估测值外推到低于 10^{-2} SAL 以确定灭菌剂量。

计算灭菌剂量的有效性通常取决于超过达到 SAL 为 10^{-2} 剂量进行外推的有效性，在对采用计算机模拟物品上微生物灭活的试验草案的深入研究中，建立起了对已测定微生物群

的抗力分布外推的有效性。上述纲要的详尽推理，以及计算机模拟结果都包含在 Davis, Strawderman和Whitby(1984)的论述中。

下文叙及两个程序方法 2A 和方法 2B

a) 方法 2A 在一般方法中已提到，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 中已经指定。

当使用方法 2 的时候，初始污染菌的测定不用于建立灭菌剂量，然而初始污染菌的测定作为产品常规控制的一部分（见 ISO11137-1 中 7.6 和 12.1）。

计算 A, DS 和灭菌剂量与方法 2A 和 2B 不同，因此应密切注意确保正确公式的使用。

报告中，剂量计算的值应保留一位小数，灭菌剂量应是保留一位小数的约数（使用标准的四舍五入程序）。

注 1：在下列过程和实例中，当样品从单批产品中获得时用小写字母标记，当样品是从三批产品中获得则用大写字母标记。

注 2：方法 2B 要求使用整个样品（SIP=1.0），而方法 2A 中可以使用整个样品或样品的一部分（SIP<1.0）。

8.2 方法 2A 的过程

8.2.1 原理

在方法 2A 中应按照下列四个步骤进行

注：实例见 11.2.2 和 11.2.3

8.2.2 步骤 1:

选择 SAL 并 获得样品

8.2.2.1 记录准备使用的产品样本的 SAL

8.2.2.2 按照 5.1, 5.2, 和 5.3 从三个独立的生产批次的每一批随机选取至少 280 个单元产品。另外的样品应该证实 SIP<1 的充分性，见 5.2.5

8.2.2.3 步骤 2: 完成增量剂量实验

8.2.3.1 原理

8.2.3.1.1 用 2kGy 的标称增量剂量，在不少于 9 个剂量的系列中的每个剂量下，对三个批次中的每批辐照 20 个单元产品。用剂量计检测每一增量剂量，在随后的 ffp 和 d*的识别中使用的辐照产品单元的每一增量剂量是最高剂量值，这个剂量可以超出标称增量剂量的 ±1.0 kGy 或 ±10%，取较大值。如果在给定的增量剂量下辐照的样品单元的剂量的最高值和最低值的算术平均值比最低限度小，那么应在这一个别的增量剂量下另外辐照 20 个样品单元。

8.2.3.1.2 按照 ISO11737-2（见 5.4.1）分别对辐照后的样品单元做无菌试验。

8.2.3.1.3 从试验结果中获得下列参数

A 和 FFP（见 8.2.3.2）

D*（见 8.2.3.3）和 CD* 批（见 8.2.3.4）。

8.2.3.2 A 和 FFP

8.2.3.2.1 从三个产品批中的每批，确定从增量剂量系列中 20 个无菌试验产生至少一个阴性的最低剂量。指定该批这些剂量为 ffp 并且找出 ffp 的中值。

8.2.3.2.2 使用中位 ffp 时的无菌试验阳性数从表 7 中获得 A 值，如果 2 或 3 批显示相同的 ffp，选择较高或最高阳性数的一个作为中位 ffp。

表 7 — 在中位 ffp 时不同无菌试样阳性数对应的 A 值（方法 2A）

中位 ffp 无菌试样阳性数	A(kGy)	中位 ffp 无菌试样阳性数	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：见等式 1 计算 A 的公式。

$$A = (2 \text{ kGy}) (\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)]) / (\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)])$$

【等式 1】

n 是无菌实验的阴性数。（见 Davis 等，1981）

8.2.3.2.3 从等式 2 计算 FFP 剂量

$$\text{FFP 剂量} = \text{中位 ffp} - A \quad \text{【等式 2】}$$

8.2.3.3 D*

8.2.3.3.1 对三批中的每一批，用以下任一方法确定 d*

- 找出所有试样均阴性的两个连续剂量的最低值，在随后的增量剂量系列中任何测试中的阳性不得多于一；或
- 找出 20 个试样出现一个阳性的最低剂量，紧随其前的是所有试样均阴性的增量剂量，并且其后所有增量剂量下的试样无菌试验均为阴性。

8.2.3.3.2 如果 8.2.3.3.1 a) 或 b) 情况在三个产品批中都未出现，增量剂量实验是无效的。在这种情况下，经过试验方法的调查和纠正措施的补充后，增量剂量试验可以重做。

8.2.3.3.3 规定 D*如下，

- 若最高批次 d* 比中位批次 d* 高出值小于 5kGy，则中位批次 d* 就成为 D*。或
- 若最高批次 d* 比中位批次 d* 高出 5kGy 或更高，则最高批次 d* 就成为 D*。

8.2.3.4 CD*批

找出 d* 等于 D* 的批次并将其标示为 CD* 批，如果一个以上批次 d* 等于 D*，则这些批次之一被随机选作 CD* 批。应该考虑到产品支持微生物生长的能力。三批中剩余产品的储存条件应能防止微生物的生长。这一点不可行时，就应将第四批次作为 CD* 批。

8.2.4 步骤 3：实施验证剂量实验

8.2.4.2 在 D* 剂量下辐照 CD* 批的 100 个样品，用剂量计检测辐照剂量，标记辐照样品的最高剂量为 DD*，DD* 可以为 D*+1 kGy 或 +10%，取其中较大值，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的算术平均值比 D* 的 90% 小，就从 CD* 批中再取 100 个样品重新辐照。如果样品的吸收剂量小于 D* 的 90%，并且实施的无菌试验结果是可以接受的（见 8.2.4.3），则验证剂量实验不需重做。

8.2.4.1 分别对已辐照的样品单元按照 ISO11737-2（见 5.4.1）做无菌试验并记录无菌试验阳性个数。标记这个值为 CD*。

8.2.4.2 从本试验结果中获得 FNP 如下，

- a) 若 CD^* 小于或等于 2, $FNP=DD^*$,
- b) 若 CD^* 大于 2 小于 10, $FNP=DD^*+2 \text{ kGy}$,
- c) 若 CD^* 大于 9 小于 16, $FNP=DD^*+4\text{kGy}$
- d) 若 CD^* 大于 15, D^* 应该重新确定 (步骤 2)

步骤 4 建立灭菌剂量

8.2.5.1 依据 FNP 和 FFP 值的不同, 使用等式 3 或等式 4, 由 FNP 和 FFP 确定 DS 值

当 $FNP-FFP$ 小于 10 使用

$$DS=2+0.2(FNP-FFP) \quad [3]$$

当使用【等式 3】时, 如果 $(FNP-FFP)$ 小于 0, 设定 $(FNP-FFP)=0$

当 $(FNP-FFP)$ 大于或等于 10 时使用

$$DS=0.4(FNP-FFP) \quad \text{【等式 4】}$$

8.2.5.2 使用等式 5 建立 D^{**}

$$D^{**}=DD^*+ \text{【} \log(CD^*) \text{】} (DS) \quad \text{【等式 5】}$$

若 $CD^*=0$, 设定【 $\log(CD^*)$ 】=0

8.2.5.3 使用等式 6 计算灭菌剂量

$$\text{灭菌剂量}=D^{**} + [-\log(SAL)-\log(SIP)-2] (DS) \quad \text{【等式 6】}$$

式中

- D^{**} 是对试验样本提供的 10^{-2} SAL 估计剂量
- SAL 是对产品预先选定的无菌保证水平,
- SIP 是用于确定 D^{**} 和 DS 的单元产品的一部分 (SIP)
- DS 是要求杀灭 90% 的存活于 DD^* 下的微生物的估计剂量

注 1 剂量计算应报告到小数点后一位, 灭菌剂量可四舍五入到小数点后一位 (用标准的四舍五入程序)。

注 2 当产品的一部分用于计量设定时, 等式 6 中的术语 $\log(SIP)$ 能提供合适的纠正因数。

8.3 对于方法 2B 的程序

8.3.1 原理

8.3.1.1 为了有效使用方法 2B, 应满足三点要求:

- a) 应利用整个单元产品 ($SIP=1.0$),
- b) 用任何增量剂量辐照后, 无菌试验的阳性数在任一批次中不得超过 14, 并
- c) FNP 应不超过 5.5 kGy

8.3.1.2 对于方法 2B 应遵循以下四个步骤。

注 实例见 11.2.4

8.3.2 步骤 1: 选择 SAL 获得产品样品

8.3.2.1 记录产品所要求达到的 SAL

8.3.2.2 按照 5.1, 5.2 和 5.3 从三个独立的产品批中选择至少 260 个产品单元

8.3.3 步骤 2: 实施增量剂量实验

8.3.3.1 原理

8.3.3.1.1 用 1 kGy 的标称剂量增量, 在不少于 8 个剂量的系列中的每一个剂量下, 对三个批次中的每批辐照 20 个单元产品, 用剂量计测量每一个增量剂量, 每一次增量剂量下辐照样品单元的最高剂量用于后来的 ffp 和 d^* 的识别, 这个剂量可以超出正常增量剂量的 $\pm 0.5\text{kGy}$ 或 $\pm 10\%$, 取比较大的一个。作为例外 1.0 kGy 剂量仅可变化 $\pm 0.2\text{kGy}$, 如果实施的剂量最高值和最低值的算术平均值比规定的最低限度小, 则在指定的增量剂量下再辐照

20 个样品。

8.3.3.1.2 按照 ISO11737—2 (见 5.4.1) 分别对辐照后的样品单元进行无菌试验并记录无菌试验的阳性个数。

8.3.3.1.3 由本试验结果获得下列各值

- a) A 和首次阳性分数 (FFP) (见 8.3.3.2),
- b) D* (见 8.3.3.3) 及
- c) CD* 批 (见 8.3.3.4),

8.3.3.2 A 和 FFP

8.3.3.2.1 从三批样品的每一批的增量剂量系列确定 20 个试样中至少一个是阴性的最低剂量。指定这些剂量为 ffp, 并找出中位值

8.3.3.2.2 用再中位 ffp 剂量下的无菌试验的阳性个数从表 8 中获得 A 值。如果 2 或 3 批样品呈现相同的 ffp, 选择无菌试验阳性数比较高或最高的那一批作为中位 ffp。

表 8 在中位 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 A 值 (方法 2B)

中位 ffp 无菌试验阳性数	A (kGy)	中位 ffp 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		

注意: 用等式 7 计算 A

$$A = 1 \text{ (kGy)} \frac{(\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)])}{(\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)])} \quad [\text{等式 7}]$$

n 是指无菌试验的阴性个数

8.3.3.2.3

用公式 2 计算 FFP

FFP 剂量 = 等于中位 ffp 剂量 - A

8.3.3.3 D*

8.3.3.3.1 对三个批次的每一批, 用以下任一方法确定 d*

- a) 找出所有试样均阴性的两个连续剂量的最低剂量, 在随后的增量剂量系列中任何测试的阳性不得多于一, 或
- b) 找出 20 个无菌试验出现一个阳性的最低剂量紧随后后的所有增量剂量下的所有无菌试验均为阴性。

8.3.3.3.2 如果 8.3.3.3.1 a) 或 b) 情况在三个产品批中都未出现, 增量剂量实验是无效的。在这种情况下, 经过试验方法的调查和纠正措施的补充后, 增量剂量试验可以重做。

8.3.3.3.3 规定 D* 如下,

- a) 若最高批次 d* 比中位批次 d* 高出值小于 5kGy, 则中位批次 d* 就成为 D*。或
- b) 若最高批次 d* 比中位批次 d* 高出 5kGy 或更高, 则最高批次 d* 就成为 D*。

8.3.3.4 CD批

找出 d^* 等于 D^* 的批次并将其标示为 CD^* 批, 如果一个以上批次 d^* 等于 D^* , 则这些批次之一被随机选作 CD^* 批。应该考虑到产品支持微生物生长的能力。三批中剩余产品的储存条件应能防止微生物的生长。这一点不可行时, 就应将第四批次作为 CD^* 批。

8.3.4 步骤3: 实施验证剂量实验

8.3.4.1

在 D^* 剂量下辐照 CD^* 批的 100 个样品, 用剂量计检测辐照剂量, 标记辐照样品的最高剂量为 DD^* , DD^* 可以为 D^*+1 kGy 或 $+10\%$, 取其中较大值, 如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的算术平均值比 D^* 的 90% 小, 就从 CD^* 批中再取 100 个样品重新辐照。如果样品的吸收剂量小于 D^* 的 90% , 并且实施的无菌试验结果是可以接受的 (见 8.3.4.3), 则验证剂量实验不需重做。

8.3.4.2

分别对已辐照的样品单元按照 ISO11737-2 (见 5.4.1) 做无菌试验并记录无菌试验阳性个数。标记这个值为 CD^* 。

8.3.4.3

从本试验结果中获得 FNP 如下,

- a) 若 CD^* 小于或等于 2, $FNP=DD^*$,
- b) 若 CD^* 大于 2 小于 10, $FNP=DD^*+2$ kGy,
- c) 若 CD^* 大于 9 于 16, $FNP=DD^*+4$ kGy
- d) 若 CD^* 大于 15, D^* 应该重新确定 (步骤 2)

8.3.5 步骤4: 建立灭菌剂量

8.3.5.1 依据 FNP 和 FFP 值的不同, 使用等式 8, 用 FNP 和 FFP 确定 DS 值。

$$DS=1.6+0.2(FNP-FFP) \quad [\text{等式 8}]$$

当使用【等式 8】时, 如果 $(FNP-FFP)$ 小于 0, 则设定 $(FNP-FFP)=0$

8.3.5.2 用等式 5 确定 D^{**}

$$D^{**}=DD^*+[\log(CD^*)](DS) \quad [\text{等式 5}]$$

如果 $CD=0$, 则设定 $[\log(CD^*)]=0$

8.3.5.3 用公式 9 计算灭菌剂量

$$\text{灭菌剂量}=D^{**} + \mathbf{[-\log(SAL)-2]}(DS) \quad [\text{公式 9}]$$

式中

- D^{**} 是对试验样本提供 $10^{-2}SAL$ 的最后的剂量估测值,
- SAL 是产品预先选择的无菌保证水平,
- DS 是要求杀灭 90% 的存活于 DD^* 下的微生物的估计剂量

9. 方法 VD_{max}

9.1 基本原理

操作上, 这个方法对选择灭菌剂量的验证与方法 1 相似。也要求测定初始污染菌并实施验证剂量实验。

在进行证实时, 该方法证明产品在辐照前的初始污染菌的辐射抗性比与在选择的灭菌剂量下达到 $10^{-6}SAL$ 的最大抗性一致的微生物群小, 用 10 个样本单元在验证剂量下辐照, 达到 $10^{-1}SAL$ 条件下进行验证。与该 SAL 相对应的剂量(验证剂量, VD_{max})是与一定初始污染菌水平和相关的最大抗力所特有的, 对特定的初始污染菌水平建立最大的抗力, 由于标准抗力分布的各个抗力组成已经算出 (SDR , 表 3), 后面的操作以方法 1 为基础。指定的最高

抗力的SDR的组成影响达到 10^{-6} SAL 用于表示产品上微生物的最大抗力，这就是验证方法所依据的基础。这个方法中，微生物保持SDR的水平，所以该方法是方法1的补充。见Kowalski和Tallentire1999, Kowalski ,Aoshuang, Tallentire 2000, Kowalski Tallentire 2003.

试验中，检测平均初始污染菌，从表中读出对应这个平均值的剂量，这个剂量称作VDmax 剂量，这个剂量就是验证剂量。将10个产品单元，或产品单元的一部分，暴露在VDmax 剂量下，每一个单元单独地进行无菌实验，10个无菌试验中，如果阳性实验个数不多于1个，则预先选择的灭菌剂量得到了证实。

本标准所给出的VDmax方法是选择25kGy和15kGy为灭菌剂量的方法。25kGy的方法适合初始污染菌在0.1~1000范围的产品（见表9），而15kGy仅适用于初始污染菌在0.1~1.5范围（见表10）。15kGy VDmax方法的内容提供的是方法1中具有较低初始污染菌的产品建立灭菌剂量的一种方法。为了区别VDmax两个方法的运用和与之相关的建立验证剂量的值，将25和15写在字母VDmax适当位置的上方，叫做VD²⁵max VD¹⁵max.

注：在表9中给定的各种平均初始污染菌水平的VD²⁵max值的验证，表现了初始污染菌水平和VDmax值之间的关系变化，初始污染菌增加到80时，VD²⁵max按预期渐次地增加。然而，在bioburden为80时到最大值，VD²⁵max的值最大，而更高的bioburden水平对应的VDmax值在降低，VD¹⁵max值具有相似的增加和随后的减少（见表10），这种情况并不是表格的错误也不是VDmax值的计算错误。

9.2 初始污染菌在0.1~1000范围的产品

9.2.1 对于多批产品方法VD²⁵max的过程

9.2.1.1 原理

9.2.1.1.1 平均 bioburden 在0.1~0.9范围的产品，按照表9应该使用整个产品做实验。

9.2.1.1.2 产品的初始污染菌应该用校正因子进行校正。

9.2.1.1.3 按照VD²⁵max方法，按照下面5步进行

注：实例见11.3

9.2.1.2 步骤1：获得产品样品

按照5.1，5.2，和5.3从三个独立产品批的每一批至少抽取10个样品单元。

9.2.1.3 步骤2：测定初始污染菌

9.2.1.3.1 产品的初始污染菌应该用校正因子进行校正，测定至少30个样本单元的bioburden并且计算，

a) 每样品单元的批平均初始污染菌（批平均）

b) 每样品单元的30个样品的总平均初始污染菌（总平均）

注：初始污染菌通常由单独的样品单元测得，但如果初始污染菌很低（例如：小于10），可以从一个单独批中抽取10个单元产品来测定批平均初始污染菌。

9.2.1.3.2 将批平均初始污染菌与总平均初始污染菌相比较，确定是否有一个批次平均值比总平均生物负载大两倍或两倍以上。

9.2.1.4 步骤3：获得VD²⁵max

从表9中用下列数据之一获得VD²⁵max

a) 若一批或更多批次的平均生物负载大于或等于总平均初始污染菌的两倍，则使用最高批次值，或

b) 若批次平均生物负载的每一个小于总平均初始污染菌的两倍，则使用总平均初始污染菌。

对于SIP = 1.0的样品平均初始污染菌在表9中未给出，应使用最接近、比计算的平均

生物负载大些的表中的值

对于 $SIP < 1.0$,用 SIP 平均生物负载除以 SIP 值 ,计算整个样品单元的平均生物负载。如果计算的平均生物负载在表 9 中未给出,应使用最接近的比计算的平均生物负载大些的表中的值来确定 $SIP=VD^{25}_{max}$ 及对应 SIP 剂量缩减因子。用等式 10 计算 $SIP=VD^{25}_{max}$ (见 Kowalski 和 Tallentire 1999, Kowalski ,Aoshuang, Tallentire 2000, Kowalski Tallentire 2003.

$$SIP VD^{25}_{max} = (SIP=1.0 VD^{25}_{max}) + (SIP \text{ Dose Reduction Factor} \times \log SIP) \text{【Eq.10】}$$

表 9— 对于初始污染菌在 0.1 至 1000 范围的 VD^{25}_{max} 值和 SIP 剂量缩减因子

注: 初始污染菌在 0.1 至 0.9 范围时, 使用整个产品 ($SIP=1.0$), 因此没有给出 SIP 剂量缩减因子

9.2.1.5 步骤 4 实施验证剂量实验

9.2.1.5.1 从单批次产品中选择 10 个样本单元, 步骤 4 所使用的 10 个样本单元, 可以从步骤 2 中做 初始污染菌评估的任一批产品中抽取, 也可以从能代表正常生产条件下制造的第四批产品中得到。在选择所用的批次时样品单元支持微生物生长的能力应予以考虑。

9.2.1.5.2 在从表 9 或使用等式【Eq.10】得到的 VD^{25}_{max} 的剂量下辐照 10 个样品单元。用剂量计检测辐照样品的剂量, 最高剂量应不超过 VD^{25}_{max} 值的 10 %。如果辐照样品单元的最高剂量和最低剂量的算术平均值比 VD^{25}_{max} 值的 90% 少, 验证剂量实验就应重做。如果样品的吸收剂量比 VD^{25}_{max} 值的 90% 少, 实施无菌实验时的试验结果是可接受的 (见 9.2.1.6), 则验证剂量实验不需重做。

9.2.1.5.3 将辐照后的样品单元按照 ISO11737-2 (见 5.4.1) 分别单独做无菌试验, 并记录试验结果阳性个数。

9.2.1.6 步骤 5 结果分析

9.2.1.6.1 如果 10 个无菌试验阳性个数不超过 1 个, 验证剂量可以接受, 证明可以使用 25kGy 作为灭菌剂量。

9.2.1.6.2 如果 10 个无菌试验阳性个数为 2, 则实施进一步验证实验。(见 9.2.2)。

9.2.1.6.3 如果 10 个无菌试验阳性个数多于 2 个则验证不能接受, 且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确, 无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确。

如果验证没有接受, 并且这一点不能归因于完成纠正措施的操作, 则这种剂量验证的方法是无效的并且使用另一种剂量验证的方法代替。

如果上述任何一种情况发生, 那么剂量验证实验就要重做。

9.2.2 实施进一步的验证剂量实验

9.2.2.1 原理: 如果要求做进一步验证剂量实验 (见 9.2.1.6.2), 应按下列三个步骤进行 (9.2.2.2, 9.2.2.3 和 9.2.2.4)。

9.2.2.2 步骤 1 获得样品

从一个单独批次中选择至少 10 个样品单元。这 10 个样本单元可从步骤 2 中得出生物负载值的各批次的任一批中选择, 或从步骤 4 中使用的第四批产品选择, 或从能代表正常生产条件下制造的产品中得到。在选择所用批次时应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.2.2.3 实施证实验验证剂量实验

9.2.2.3.1 用在 9.2.1.4 中设定的 VD^{25}_{max} 剂量辐照这 10 个样本单元, 使用剂量计检测剂量, 最高剂量不得超出 VD^{25}_{max} 加 10%, 如果辐照样品的最高剂量和

最低剂量的平均值低于 VD^{25max} 的 90%，证实验证剂量的实验应重做。如果辐照样品的剂量低于 VD^{25max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 9.2.2.4），则验证剂量实验不需重做。

9.2.2.3.2 分别对辐照的样品单元按照 ISO11737-2（见 5.4.1），并记录无菌试验阳性个数。

9.2.2.4 步骤 3： 结果分析

9.2.2.4.1 如果 10 个无菌试验中没有阳性出现，则验证可以接受，因此确定 25kGy 为灭菌剂量是有效的。

9.2.2.4.2 如果无菌试验有阳性出现，并且这一结果不能归因于初始污染菌的实验不正确，无菌试验的不正确，验证剂量的实施不正确。

如果验证不能接受，并且不能归因于纠正措施的实施，这种剂量验证方法是无效的而应该使用另外一种建立灭菌剂量的方法。（见 6）。

如果上述任何一种情况发生，验证剂量实验就应重做。

9.2.3 单独生产批的 VD^{25max} 方法的过程

9.2.3.1 基本原理 该方法是 VD^{25max} 方法的补充，仅用于证明单批产品的灭菌剂量验证。

9.2.3.2 原理

9.2.3.2.1 该方法只有在产品平均初始污染菌小于或等于 1000 时才能够使用。

9.2.3.2.2 产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。

9.2.3.2.3 作为 VD^{25max} 方法的补充，应按下列 5 个步骤进行。

9.2.3.3 步骤 1： 获得样品

按照 5.1.5.2 和 5.3 从单批产品中取至少 10 个样品单元。

9.2.3.4 步骤 2： 测定平均初始污染菌

产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。测定每一个样品的初始污染菌至少 10 个，并且计算平均初始污染菌。

注：通常使用独立的样品单元测定初始污染菌，但当初始污染菌很低（如小于 10），可以从单批产品中抽取 10 个样品测定批平均初始污染菌。

9.2.3.5 步骤 3： 建立 VD^{25max} 剂量

从表 9 中建立 VD^{25max} 剂量

a) 当 $SIP=1$ 时，如果初始污染菌在表 9 中未给出，用比平均初始污染菌大些的最接近表中值的平均初始污染菌。

b) 当 $SIP < 1$ 时，用 SIP 平均初始污染菌除以 SIP 小数值计算整个产品单元的平均初始污染菌（ $SIP=1$ ），如果 计算的平均初始污染菌在表 9 中未给出，用比平均初始污染菌大些的最接近表中值的平均初始污染菌确定 $SIP=VD^{25max}$ 和对应的 SIP 剂量降低因子。用等式 10 计算 $SIP=VD^{25max}$

$$SIP \cdot VD^{25max} = (SIP=1.0 \cdot VD^{25max}) + (SIP \text{ 剂量降低因子} \times \log SIP) \text{ [Eq.10]}$$

9.2.3.6 步骤 4 实施验证剂量实验

9.2.3.6.1 从单批产品中选择至少 10 个样品单元

9.2.3.6.2 使用从表 9 中或等式 10 中得到的 VD^{25max} 剂量辐照产品单元，使用剂量计检测剂量，最高剂量不得超出 VD^{25max} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的平均值低于 VD^{25max} 的 90%，证实验证剂量的实验应重做。如果辐照样品的剂量低于 VD^{25max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 9.2.2.4），则验证剂量实验不需重做。

9.2.3.6.3 分别对辐照的样品单元按照 ISO11737-2（见 5.4.1）做无菌检验，并记录无菌试验阳性个数。

9.2.3.7 步骤 5: 结果分析

9.2.3.7.1 如果 10 个无菌试验中阳性 个数不超过 1 个,则验证可以接受,因此确定 25kGy 为灭菌剂量是有效的。

9.2.3.7.2 如果 10 个无菌试验结果中有 2 个阳性, 应进行验证剂量证实实验。(见 9.2.2)

9.2.3.7.3 如果 10 个无菌试验阳性个数多于 2 个,且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确, 无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确, 则验证不能接受。

如果验证没有接受, 并且这一点不能归因于经过纠正的操作, 则这种剂量验证的方法是无效的并且使用另一种剂量验证的方法代替。

如果上述任何一种情况发生, 那么剂量验证实验就要重做。

9.3 初始污染菌范围在 0.1—1.5 的样品

9.3.1 多个产品批的VD¹⁵max方法的过程

9.3.1.1 原理

9.3.1.1.1 产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。

9.3.1.1.2 在方法VD¹⁵max中, 应按照表 10 使用整个产品 (SIP=1.0)。

9.3.1.1.3 在方法VD¹⁵max中, 应按照下列 5 个步骤进行。

注: 实例见 11.3

9.3.1.2 步骤 1: 获得样品

按照 5.1, 5.2, 和 5.3 从三个独立产品批的每一批至少抽取 10 个样品单元。

9.3.1.3 步骤 2: 测定 平均初始污染菌

9.3.1.3.1 产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。 测定至少 30 个样品单元的初始污染菌并计算。

a) 每样品单元的批平均初始污染菌 (批平均)

b) 每样品单元的 30 个样品的总平均初始污染菌 (总平均初始污染菌)

注: 初始污染菌通常由单独的样品单元测得, 但如果初始污染菌很低 (例如: 小于 10), 可以从一个单独批中抽取 10 个单元产品来测定批平均初始污染菌。

9.3.1.3.2 将批平均初始污染菌与总平均初始污染菌相比较, 确定是否有一个批次平均值比总平均生物负载大两倍或两倍以上。

9.3.1.4 步骤 3: 获得VD¹⁵max值

用下列数据之一从表 10 中查得VD¹⁵max值,

a) 若一批或更多批次的平均生物负载大于或等于总平均初始污染菌的两倍, 则使用最高批次值, 或

b) 若批次平均生物负载的每一个小于总平均初始污染菌的两倍, 则使用总平均初始污染菌。

平均初始污染菌 在表 10 中未给出, 应使用最接近、比计算的平均生物负载大些的表中的值。

表 10 平均初始污染菌在 0.1-1.5 范围的VD¹⁵max值

平均初始污染菌	SIP=1 VD ¹⁵ max(KGy)	平均初始污染菌	SIP=1 VD ¹⁵ max(KGy)
0.10	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		
在步骤 2 和步骤 4 中使用整个产品证明 15kGy			

9.3.1.4 步骤 4 实施验证剂量实验

9.3.1.5.1

从一个单独批次中选择至少 10 个样品单元。这 10 个样本单元可从步骤 2 中得出生物负载值的各批次的任一批中选择，或从步骤 4 中使用的第四批产品选择，或从能代表正常生产条件下制造的产品中得到。在选择所用批次时应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.3.1.5.2 用从表 10 中查得的 VD^{15max} 值辐照 10 个样品单元，使用剂量计检测剂量，最高剂量不得超出 VD^{15max} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的平均值低于 VD^{15max} 的 90%，证实验证剂量的实验应重做。如果辐照样品的剂量低于 VD^{15max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 9.3.1.6），则验证剂量实验不需重做。

9.3.1.5.3 分别对辐照的样品单元按照 ISO11737-2（见 5.4.1）做无菌检验，并记录无菌试验阳性个数。

9.3.1.6 步骤 5 结果分析

9.3.1.6.1 如果 10 个无菌试验中阳性个数不超过 1 个，则验证可以接受，因此确定 15kGy 为灭菌剂量是有效的，证明可以使用 15 kGy 作为灭菌剂量。

9.3.1.6.2 如果 10 个无菌试验结果中有 2 个阳性，应进行验证剂量证实实验。（见 9.3.2）

9.3.1.6.3 如果 10 个无菌试验阳性个数多于 2 个，且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确，无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确，则验证不能接受。如果验证没有接受，并且这一点不能归因于经过纠正的操作，则这种剂量验证的方法是无效的并且应使用另一种剂量验证的方法代替。

如果上述任何一种情况发生，验证剂量实验就应重做。

9.3.2 实施进一步的验证剂量实验

9.3.2.1 原理：如果要求做进一步验证剂量实验（见 9.3.1.6.2），应按下列三个步骤进行（9.3.2.2，9.3.2.3 和 9.3.2.4）。

9.3.2.2 步骤 1 获得样品

从一个单独批次中选择至少 10 个样品单元。这 10 个样本单元可从步骤 2 中得出生物负载值的各批次的任一批中选择，或从步骤 4 中使用的第四批产品选择，或从能代表正常生产条件下制造的产品中得到。在选择所用批次时应考虑产品支持微生物生长的能力。

9.3.2.3 步骤 2 实施进一步的验证剂量实验

9.3.2.3.1 用在 9.3.1.4 中设定的 VD^{15max} 剂量辐照这 10 个样本单元，使用剂量计检测剂量，最高剂量不得超出 VD^{15max} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的平均值低于 VD^{15max} 的 90%，证实验证剂量的实验应重做。如果辐照样品的剂量低于 VD^{15max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 9.3.2.4），则验证剂量实验不需重做。

9.3.2.3.2 分别对辐照的样品单元按照 ISO11737-2（见 5.4.1）做无菌试验，并记录无菌试验阳性个数。

9.3.2.4 步骤 3： 结果分析

9.3.2.4.1 如果 10 个无菌试验中没有阳性出现，则验证可以接受，因此可确定 15kGy

为灭菌剂量是有效的。

9.3.2.4.2 如果无菌试验有阳性出现,并且这一结果不能归因于初始污染菌的实验不正确,无菌试验的不正确,验证剂量的实施不正确,则验证不能接受。

如果验证不能接受,并且不能归因于经过纠正的操作,这种剂量验证方法是无效的而应该使用另外一种建立灭菌剂量的方法。(见 6)。

如果上述任何一种情况发生,验证剂量实验就应重做。

9.3.3 单独生产批的VD¹⁵max方法的过程

9.3.3.1 基本原理 该方法是VD¹⁵max方法的补充,仅用于证明单批产品的灭菌剂量验证。

9.3.3.2 原理

9.3.3.2.1 产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。

9.3.3.2.2 在方法VD¹⁵max中应按照表 10 使用整个产品 (SIP=1)

9.3.3.2.3 作为VD¹⁵max方法的补充,应按下列 5 个步骤进行。

9.3.3.3 步骤 1: 获得样品

按照 5.1.5.2 和 5.3 从单批产品中取至少 10 个样品单元。

9.3.3.4 步骤 2: 测定平均初始污染菌

产品平均初始污染菌应使用校正因子进行校正。测定每一个样品的初始污染菌至少 10 个,并且计算平均初始污染菌。

注:通常使用独立的样品单元测定初始污染菌,但当初始污染菌很低(如小于 10),可以从单批产品中抽取 10 个样品测定批平均初始污染菌。

9.3.3.5 步骤 3: 建立VD¹⁵max剂量

从表 10 中建立VD²⁵max剂量,如果初始污染菌在表 10 中未给出,用比平均初始污染菌大些的最接近表中值的平均初始污染菌。

9.3.3.6 步骤 4 实施验证剂量实验

9.3.3.6.1 从单批产品中选择至少 10 个样品单元

9.3.3.6.2 使用从表 10 中得到的VD¹⁵max剂量辐照产品单元,使用剂量计检测剂量,最高剂量不得超出VD¹⁵max加 10%,如果辐照样品的最高剂量和最低剂量平均值低于VD¹⁵max的 90%,验证剂量的实验应重做。

9.3.3.6.3 分别对辐照的样品单元按照 ISO11737-2 (见 5.4.1) 做无菌检验,并记录无菌试验阳性个数。

9.3.3.7 步骤 5: 结果分析

9.3.3.7.1 如果 10 个无菌试验中阳性 个数不超过 1 个,则验证可以接受,可确定 15kGy 为灭菌剂量是有效的。

9.3.3.7.2 如果 10 个无菌试验结果中有 2 个阳性,应进行验证剂量证实实验。(见 9.3.2)

9.3.3.7.3 如果 10 个无菌试验阳性个数多于 2 个,且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确,无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确,则验证不能接受。

如果验证没有接受,并且这一点不能归因于经过纠正的操作,则这种剂量验证的方法是无效的并且应使用另一种剂量验证的方法代替。

如果上述任何一种情况发生,那么剂量验证实验就要重做。

10 灭菌剂量审核

10.1 目的和周期

灭菌剂量一经建立,就应进行周期性审核证实灭菌剂量持续有效。审核的周期应按照 ISO11137-1, 12.1 进行。在产品停产期间,不要求做剂量审核。环境和生产过程的检查及初

始污染菌测定应连同灭菌剂量审核一起实施。如果复查表明缺乏控制，就应该采取适当的措施。

10.2 使用方法 1 或方法 2 建立的灭菌剂量的审核过程

10.2.1 原理

10.2.1.1 在实施方法 1 和方法 2 灭菌剂量审核时，应使用剂量设定时的 SIP

10.2.1.2 灭菌剂量审核应按下列四个步骤

注：实例见 11.4 和 11.5

10.2.2 步骤 1 获得样品

按照 5.1, 5.2 和 5.3 从一个单独批中选择至少 110 个样本单元。

10.2.3 步骤 2 测定平均初始污染菌

测定至少 10 个样品的初始污染菌，并且计算平均初始污染菌。

注 1：通常使用独立的样品单元测定初始污染菌，但当初始污染菌很低（如小于 10），可以从单批产品中抽取 10 个样品测定批平均初始污染菌。

注 2：这些数据并不用于获得灭菌剂量审核中使用的验证剂量。这些数据用于过程检测和控制（如，趋势分析，灭菌剂量审核失败或灭菌剂量审核周期的减少的调研。）

10.2.4 步骤 3 实施验证剂量实验

10.2.4.1 在验证剂量或 D^{**} ，原始或后来建立的适合的剂量下辐照 100 个样本单元。

用剂量计检测辐照样品的剂量。最高剂量不得超出验证剂量或 D^{**} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量的平均值低于验证剂量或 D^{**} 的 90%，灭菌剂量审核应重做。如果辐照样品的剂量低于验证剂量的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 10.2.5），则灭菌剂量审核不需重做。

10.2.4.2 将已辐照的样品单元分别做无菌试验，使用原始剂量设定培养基和接种条件，并记录无菌试验的阳性个数。

10.2.5 步骤 4: 结果分析

如果 100 个无菌试验的阳性个数不超过 2 个则验证可以接受。

如果 100 个无菌试验出现 3 或 4 个阳性，则立即增加灭菌剂量（见 10.2.6）。重新使用原始的灭菌剂量，重复灭菌剂量审核，再使用 100 个样本单元，用与原始剂量审核相同的验证剂量

下列是重复审核的说明：

- b) 如果 100 个无菌试验的阳性个数不超过 2 个，并且环境及加工控制连同初始污染菌的评估表明没有有价值的说明，可以继续使用原始的灭菌剂量
- c) 如果 100 个无菌试验出现 3 个或更多的阳性个数，灭菌剂量应立即重新建立，继续使用增加的剂量，直至灭菌剂量重新建立。

10.2.5.3 如果 100 个无菌试验出现 5 或更多的阳性个数，灭菌剂量是不充足的；灭菌剂量应立即增加（见 10.2.6）

如果这一结果归因于无菌试验操作的不正确或验证剂量辐照的不准确，完成纠正措施后重新审核。

如果这一结果归因于具体的与初始污染菌相关的原因，完成纠正措施后重新审核。当失败的原因归因于生产过程、环境和组成的改变时，就应该确定发生这种改变的时间和对产品批的影响。对于已放行的批次任何对 SAL 有影响的因素都应评估，决定继续使用他们的风险评估，一直到灭菌剂量的重新建立以前，可能对 SAL 影响的评估是困难的。如果结果不能归因于上述一个或更多的原因，验证不能接受，这个剂量设定的方法是无效的应使用另外的方法建立灭菌剂量（见 6）。

10.2.6 使用方法 1, 方法 2A, 或方法 2B 建立灭菌剂量的增加

10.2.6.1 概要

灭菌剂量增加的方法, 使用方法 2A, 或方法 2B 建立, 是以 Herring(1999)建议的方法为基础的。使用失败的剂量审核中的资料和下面主要的方法 2, 以及所保留的对产品上污染的微生物群辐射抗性的评估。

通常剂量审核失败的原因不尽相同, 在这些情况中, 不可能评估出先前的灭菌批 SAL 所受影响的程度, 剂量的增加应该从将要灭菌的下一批和还没有被执行的放行的产品批。

10.2.6.2 步骤 1 从失败的剂量审核中分析数据

- 记录剂量审核中无菌试验的阳性个数, 指定这个值为审核阳性数。
- 确定剂量审核过程中测定的最高剂量, 设定这个值为最大审核剂量。

10.2.6.3 步骤 2 确定增量因子

- 依据审核的阳性数, 用等式 11 或等式 12 确定 E 值, 如果审核的阳性数小于 10, 用等式 11,

$$E = \text{最大审核剂量} + 2\text{kGy} \quad \text{【E q.11】}$$

如果审核的阳性数等于或大于 9 小于 16, 使用等式 12

$$E = \text{最大审核剂量} + 4\text{kGy} \quad \text{【E q.12】}$$

- 依据 (E-1) 的值, 使用等式 13 或等式 14 计算增量因子, 如果 (E-1) 的值小于, 10, 使用等式 13

$$\text{增量因子} = 2 + 0.2(E-1) \quad \text{【E q.13】}$$

如果 (E-1) 的值大于 9 小于 16, 使用等式 14

$$\text{增量因子} = 0.4(E-1) \quad \text{【E q.14】}$$

如果使用【E q.13】或【E q.14】计算的值大于 4.2 kGy, 设定增量因子=4.2 kGy

10.2.6.4 步骤 3: 计算校正剂量 (达到 10^{-2} SAL 的剂量)

使用等式 15 计算校正剂量

$$\text{校正剂量} = \text{最大审核剂量} + \text{【log (审核阳性数)】} (\text{增量因子}) \quad \text{【E q.15】}$$

10.2.6.5 步骤 4 计算增加的灭菌剂量

对于方法 1 或方法 2A, 使用等式 16 计算增加的灭菌剂量

$$\text{增加的灭菌剂量} = \text{校正剂量} + \text{【log (SAL) - log(SIP)-2】} (\text{增量因子}) \quad \text{【E q.16】}$$

对于方法 2B, 使用等式 17 计算增加的灭菌剂量。

$$\text{增加的灭菌剂量} = \text{校正剂量} + \text{【-log (SAL) -2】} (\text{增量因子}) \quad \text{【E q.17】}$$

10.3 使用方法 VD_{\max} 审核灭菌剂量证明的过程

10.3.1 概述

10.3.1.1 用方法 VD_{\max} 实施灭菌剂量审核验证, SIP 应该是剂量证明中所使用的。

10.3.1.2 灭菌剂量审核应按下列 4 步进行

注: 实例, 见 11.6

10.3.2 步骤 1 获得样品

(如果适用) 按照 5.1, 5.2 和 5.3, 从单独产品批中至少选择 20 个产品单元

10.3.3 步骤 2: 测定初始污染菌

测定至少 10 个样品单元并计算平均初始污染菌, 样品的平均初始污染菌应用校正因子进

行校正。

注 1： 初始污染菌一般由独立的样品单元测定，但当初始污染菌很低（例如小于 10），从单独一批中一起测 10 个单元产品来确定批平均初始污染菌。

注 2： 这些数据并不用于获得灭菌剂量审核中的验证剂量，这些数据用于过程检测和控制（如，趋势分析，灭菌剂量审核失败或灭菌剂量审核周期的减少的调研。）

10.3.4 步骤 3 实施验证剂量实验

10.3.4.1 在 VD_{max}^{25} 或 VD_{max}^{25} 剂量下辐照 10 个样品单元，在原始证明实验中使用的任何样品都适用，使用剂量计检测样品的吸收剂量。最高剂量不得超出 VD_{max} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量平均值低于 VD_{max} 的 90%，应另取 10 个样品单元重做验证剂量的实验。如果辐照样品的剂量低于 VD_{max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 10.3.5），则验证剂量实验不需重做。

10.3.4.2 将已辐照的样品单元分别做无菌试验，使用原始剂量设定培养基和接种条件，并记录无菌试验的阳性个数。

10.3.5 步骤 4 结果分析

10.3.5.1 如果 10 个无菌试验的阳性个数不超过 1 个则验证可以接受

10.3.5.2 如果 10 个无菌试验中有 2 个阳性，实施验证剂量证实实验（见 10.3.6）

10.3.5.3 如果 10 个无菌试验中有 3 个或更多的阳性，且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确，无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确，则验证不能接受。灭菌剂量应立即增加（见 10.3.7）并且应使用另一种方法重新建立灭菌剂量。（见 6）

当失败的原因归因于生产过程、环境和组成的改变时，就应该确定发生这种改变的时间和对产品批的影响。就应该确定发生这种改变的时间和对产品批的影响。对于已放行的批次任何对 SAL 有影响的因素都应评估，决定继续使用他们的风险评估，直到重新建立灭菌剂量以后，才能对 SAL 的影响进行评估。

10.3.6 证实的灭菌剂量审核

10.3.6.1 概要

10.3.6.1.1 对于证实的灭菌剂量的审核，所用 SIP 应是原始灭菌剂量审核所用的 SIP

10.3.6.1.2 证实的灭菌剂量审核应进行下列 3 个步骤

10.3.6.2 步骤 1：获得样品

（如果可行）按照 5.1，5.2 和 5.3 从一个单独批次中选择至少 10 个样品单元。这 10 个实施进一步灭菌剂量审核的样本单元可以从 10.3.2 中使用的用于原始剂量审核中剂量验证实验所用的产品批中获得，也可以从能代表正常生产条件下制造的第二批产品中得到。在选择所用批次时应考虑产品支持微生物生长的能力。

10.3.6.3 步骤 2 实施证实的验证剂量实验

10.3.6.3.1 在 VD_{max}^{15} 或 VD_{max}^{25} 剂量下辐照 10 个样品单元，在原始证明实验中使用的任何样品都适用，使用剂量计检测样品的吸收剂量。最高剂量不得超出 VD_{max} 加 10%，如果辐照样品的最高剂量和最低剂量平均值低于 VD_{max} 的 90%，证实的验证剂量审核应重做，如果辐照样品的剂量低于 VD_{max} 的 90%，并且无菌试验结果是可接受的（见 10.3.6.4），则验证剂量实验不需重做。

10.3.6.3.2 将已辐照的样品单元分别做无菌试验，使用原始剂量设定培养基和接种条件，并记录无菌试验的阳性个数。

10.3.6.4 步骤 3: 结果分析

10.3.6.4.1 如果 10 个无菌试验中没有阳性，从验证剂量实验和证实验证剂量实验中获得 2 个阳性实验的总量，就确定了灭菌剂量的适当性。

10.3.6.4.2 如果 10 个无菌试验中出现任何数量的阳性数，且这一结果不能归因于初始污染菌的测定不正确，无菌实验操作不正确或验证剂量的实施不正确，灭菌剂量应立即增加并重新建立。

10.3.7 使用方法 VD_{max}^{15} 或 VD_{max}^{25} 证实灭菌剂量的增加

10.3.7.1 VD_{max}^{25}

从表 11 中获得剂量增加的值，对应的平均初始污染菌是按照 10.3.3 测得的。如果平均初始污染菌在表 11 中没有给出，用比计算的平均初始污染菌大些的最接近的表中的值，获得剂量的增加值，在等式 18 中用这个值计算 25kGy 的灭菌剂量的增量灭菌剂量。

$$\text{增量灭菌剂量 (kGy)} = 25\text{kGy} + \text{剂量增加值} \quad \text{【等式 18】}$$

表 11— 对于平均初始污染菌在 0.1-1000 范围方法 VD_{max}^{25} 的剂量增加值

平均初始污染菌	剂量增加值 (kGy)	平均初始污染菌	剂量增加值 (kGy)	平均初始污染菌	剂量增加值 (kGy)	平均初始污染菌	剂量增加值
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	1000	3.4

通常审核失败的原因不能识别，在这种情况下，不可能分析出影响先前灭菌批超出 SAL 值的范围，剂量的增加应该从下一个灭菌的批号开始而不需要对已经放行的产品采取措施。

10.3.7.2 VD_{max}^{15}

从表 12 中获得剂量增加的值，对应的平均初始污染菌是按照 10.3.3 测得的，

平均初始污染菌在表 12 中没有给出，用比计算的平均初始污染菌大些的最接近的表中的值，获得剂量的增加值。在等式 19 中用这个值计算 15kGy 的灭菌剂量的增量灭菌剂量。

$$\text{增量灭菌剂量 (kGy)} = 15\text{kGy} + \text{剂量增加值} \quad \text{【等式 19】}$$

10.3.7.3 表 12—对于平均初始污染菌在 0.1-1.5 范围方法VD¹⁵max的剂量增量

平均初始污染菌	剂量增加值 (kGy)						
0.10	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：

表 13 — 设定灭菌剂量（方法 1，SIP=1.0）

国际标准草案 ISO/DIS 11137-3
 ISO/TC 198 秘书处：ANSI
 投票开始日期：投票终止日期：
 2004-04-29 2004-09-29
 国际标准化组织

医疗保健产品灭菌—辐照—

第三部分：

剂量测定导则

ICS 11.080.01

目录

前言	2
介绍	3
1 范围	4
2 引用标准	4
3 术语和定义	4
4 剂量测定	4
5 剂量测定系统的选择和校准	5
5.1 总则	5
5.2 剂量测定系统的选择	5
5.3 剂量测定系统的校准	5
6 确定最大接受剂量	6
7 确定灭菌剂量	7
8 安装鉴定	8
9 运行鉴定	8
9.1 总则	8
9.2 γ 射线辐照装置	9
9.3 电子束辐照装置	10

9.4	X 射线辐照装置	12
10	性能鉴定	13
11	常规监测与控制	16
11.1	总则	16
11.2	剂量测定频率	16
附录 A 数学模型		
A.1	总则	18
A.2	模型类型总则	18
A.2.1	点核法	18
A.2.2	蒙特卡罗法(随机抽样法)	18
A.3	模型使用	19
A.3.1	辐照装置设计	19
A.3.2	γ 射线和 X 射线辐照装置操作	19
A.3.3	电子束辐照装置操作	19
文献目录		20

前言

ISO（国际标准化组织）是由各国标准化团体（ISO 成员团体）组成的世界性的联合会。制定国际标准工作通常由 ISO 的技术委员会完成。各成员团体若对某技术委员会确定的项目感兴趣，均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的国际组织（官方的或非官方的）也可参加有关工作。ISO 与国际电工委员会（IEC）在电工技术标准化方面保持密切合作的关系。

国际标准是根据 ISO / IEC 导则第 2 部分的规则起草的。

技术委员会的主要任务是制定国际标准。由技术委员会通过的国际标准草案提交各成员团体投票表决。需取得了至少 75% 参加表决的成员团体的同意，国际标准草案才能作为国际标准正式发布。

本标准中的某些内容有可能涉及一些专利权问题，对此应引起注意。ISO 不负责识别任何这样的专利权问题。

ISO11137-3 医疗保健产品灭菌是由 ISO/TC198 技术委员会制定的。

ISO11137 总标题为医疗保健产品灭菌，包括以下三个部分：

- 第一部分：医疗保健产品灭菌工艺的开发、批准和常规控制的要求
- 第二部分：确定灭菌剂量
- 第三部分：剂量测定导则

引言

剂量测定的能力是构成辐射灭菌整体所必需的一部分。剂量测定贯穿于灭菌过程的开发、确认和常规监测各个阶段。剂量测定必须表明可以被追溯到某个国家或国际的标准，剂量测定方法的偏差、以及温度、湿度和其他环境因素对剂量计响应的影响已被证实，并予以了考虑。

ISO11137-1 和 ISO11137-2 中给出了剂量计和剂量测定方法的要求在。ISO11137 的这一部分给出了这些要求的导则。

医疗保健产品灭菌—辐照—第三部分： 剂量测定导则

1 范围

本国际标准是对ISO11137 第一和第二部分中剂量和剂量测定相关要求的导则。它适用于放射性核素 ^{60}Co 、 ^{137}Cs 的 γ 辐照装置和电子束或X射线辐照装置。

2 引用标准

下列标准所包含的条文，通过在本文中引用而构成为本国际标准的条文。凡是注明日期的引用文件，随后所有的修改或修订版均不适用于本标准。然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究使用下列引用标准最新版本的可能性。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。因此，鼓励依据本标准达成协议的各方尽可能采用下列标准的最新版本。ISO和IEC成员保持现行有效的国际标准的注册。

ISO11137-1 医疗保健产品灭菌—辐照—第一部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求

ISO11137-2 医疗保健产品灭菌—辐照—第二部分：灭菌剂量设定

3 术语和定义

本国际标准使用 ISO11137-1 和 ISO11137-2 已给出的及下列术语和定义。

3.1

剂量测定系统

用来测定吸收剂量的相关要素，包括剂量计、各种仪器以及与它们的使用相关的参考标准和程序。

3.2

偏差

与测量结果相关的参数，它能够很好的描述被测量的数值离散程度。

4 剂量测量

与医疗保健产品辐射灭菌相关的吸收剂量测定是根据水中的吸收剂量来表示的。剂量测定系统应该按照在水中的剂量来进行校准。在本国际标准中，剂量即为吸收剂量。

5 剂量测定系统的选择和校准

5.1 总则

用来监测产品辐照的剂量测定系统是在整个剂量范围内必须能够提供准确和高精度的测量结果。这个剂量范围依赖于传递到产品的剂量以及在常规监测中不同位置所接收的剂量。

5.2 剂量测定系统的选择

5.2.1 剂量测定在灭菌剂量的选择、确认和辐射灭菌的常规控制中都需要剂量测量；不同的任务需要不同的剂量测定系统。例如在剂量选择中，确认的剂量范围或者增量试验要求超过测量灭菌剂量的剂量系统本身推荐（和校准）的操作剂量范围。因此，需要提供另一个可供选择的测量系统。

5.2.2 关于选择合适的辐射灭菌剂量测量系统的导则可以在 ISO/ASTM 导则 51261 中找到。关于独特的剂量系统的特性和程序在 ISO/ASTM 实施的文献目录中给出。

5.3 剂量测定系统的校准

5.3.1 按照 ISO11137-1 中的要求剂量测量应该被追溯到测量偏差水平已达到某个合适的国家或国际标准。因此，所有测量的偏差重要数据都应被标明并且它们的数值要加以评估。

5.3.2 在辐射灭菌中剂量测量系统的校准是一个非常重要的环节。大部分的测量系统均受辐照和测量条件的影响，例如温度、湿度、剂量率以及辐照终止和测量之间的间隔时间等。另外，这些条件的影响往往是相联系的并且不同批次的剂量计也会有差别。因此，校准必须在上述条件下进行，尽可能使它和真实的使用条件相符。这意味着每个辐照设施都要校准并且不接受在没有附加试验认证有效的前提下使用剂量计生产厂商提供的校准结果。

5.3.3 某个认证的国家计量单位或者其他由 ISO 17205 授权的校准实验室，或者其他等同的单位，应该来确保对于某一个国家或国际标准实施的可追踪性。由非认证或授权的实验室提供的校准认证将不作为对于某一个国家或国际标准可追踪性证据，而且必须提供附加的文件证据。

5.3.4 做出准确剂量测量的能力取决于剂量测量系统的校准以及整个系统稳定的性能。这意味着不仅仅是剂量计本身，所有和测量程序相关的设备，都必须有充分的控制和性能验证。

5.3.5 具体的校准步骤由 ISO/ASTM 51261 给出。关于测量偏差的估计和报告的信息可以在 ISO/ASTM 51707 中找到。附加的指导由 Sharpe and Miller (1999) 给出。

6 确定最大可接受剂量

6.1 确定最大可接受剂量的试验是通过对产品或材料样品进行远大于实际过程所预期的辐射剂量实现的。灭菌所接收剂量的最大值受辐照装置的特性和产品装载形式的影响。因此，变更加工到另一个辐照装置或者改变装载的形式也许会导致产品的最大剂量的改变。

6.2 用来试验产品和材料样品的辐照几何位置应能确保剂量测定的准确性以及和实际生产的一致性。用于常规灭菌加工的容器辐照往往会对产品产生一个太宽的剂量范围从而使试验没有意义，如果是使用常规的辐照容器，试验的产品样品的位置应该考虑在内，这样可以使每个产品接收的剂量范围最小化。

6.3 在产品或材料的试验中要求的剂量可能会超过剂量计剂量的范围，在这种情况下剂量可能会以一定的增量传递，同时监测每一个剂量的增量，总剂量等于各增量剂量的总和。

7. 灭菌剂量选择

7.1 确定灭菌剂量的方法 (ISO11137-2) 要求产品或者其的一部分 (部分取样, SIP) 在

列举的公差范围内的剂量辐照。用来监测这些剂量的剂量测量系统必须能够在整个剂量范围内提供准确和高精度的测量。为了避免影响剂量设定结果或剂量验证办法，所使用的剂量测量系统必须足够准确以确保测量在方法认可的公差范围内。

7.2 在剂量设定和验证的方法中列举的剂量范围应参照最大值，在一些情况下参照最小值，这些剂量可以传递到产品或者部分取样的样品表面或内部的任一点。这个要求表明就产品的剂量分布应该是已知的；可以通过对个别的产品进行详细的剂量分布图的分析，尤其是对电子加速器辐照来说。这些剂量分布图的分析类似于性能鉴定方面的要求。（见 10）

7.3 辐照时产品的布局应该选择能够达到实际剂量变化的最小值的，包括产品自身的布局和产品与产品之间的布局。这就可以迫使产品分别辐照。在一些例外的情况下，也许需要拆开重新包装产品以达到产品所可以接受的剂量范围。这些内容也可参阅 ISO11137-2, 5.4.1 注释 2。

7.4 为了确定应用于产品或其一部分的剂量范围，需要使用剂量分布图来分析。这些剂量分布图不一定要使用和辐照装置剂量设定相同的剂量。使用略高一点的剂量可以使剂量测量系统能够在更准确的操作范围内使用，从而提高了整个剂量分布图的准确性。

7.5 重复的进行剂量分布图分析能够降低测量系统的偏差。

7.6 使用 γ 射线的辐照装置进行剂量设定或者验证，通常是在一个设计用于低于灭菌剂量的专门辐照装置内或者在灭菌设施内常规产品辐照通道以外的某个特定位置，例如在一个转盘或者研究用的货架上。

7.7 使用电子束或者 X-射线的辐照装置进行剂量设定或者验证，通常是在用于灭菌的设施内实施，低剂量可以通过减少辐照装置产出和/或者增加传送装置的速度来达到。

7.8 电子束的辐照应使产品被散射电子的材料包围着从而得到一个更均匀的剂量分布。

7.9 进行验证剂量试验时，要求加于产品的最高剂量不超过验证剂量的 10%。最高剂量

或者在实际辐照中测得或者由剂量分布图计算出。如果采用剂量分布图，需要考虑统计学的数据变化性。一个可以实现的方法在文献[18]“ γ 射线和电子束辐照装置专题（1996）”里给出。

7.10 当加于产品的最高剂量和最低剂量的算术平均值低于预期的验证剂量的 90%时，需要再次进行剂量验证试验。最高和最低剂量或者在实际辐照中测得或者由剂量分布图计算得出。

7.11 方法 2A 和 2B(见 ISO 11137-2)都要求产品在一系列小剂量辐照时进行一个增加剂量的试验，同时要求每一个剂量的增量传递和测量都是相对独立的。在每一个剂量增量中的最大值要求在认证剂量范围内并且这个最大剂量或者在辐照过程中测得或者由剂量分布图的数据计算得出。

7.12 当剂量增量的最高和最低剂量的算术平均值低于规定范围的下限，方法 2A 和 2B 允许再一次对产品或部分取样（SIP）作增加剂量的辐照试验。最大和最小剂量或者在辐照过程中直接测得，或者由剂量分布图的数据计算得出。

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规范提供并且安装。并且要求确定电子束或者 X-射线辐照装置的特性。这些特性包括电子束或者 X 射线的能量，平均束流，辐照的宽度和均匀性。具体特性取决于辐照装置的设计和结构。一些例子在 8.2 和 8.3 中给出，但是这些例子可能是考虑不详尽的。

8.2 对于 X-射线辐照装置，要求在安装鉴定过程中测量电子束或者 X-射线能量。在 X-射线辐照装置设计允许的地方，通常测量电子束的能量。

8.3 对于电子加速器，需要考虑辐照频率，辐照宽度，脉冲重复率（对脉冲加速器而言）以及在产品表面与电子束截面分布相关的传送速度等等之间的相互关系，以确保有足够的重叠辐照来达到所要求的剂量均匀水平。

8.4 很多情况下辐照均匀性的描述包括辐照本身和产品运输两个方面的均匀性的测量。

8.5 大部分确定电子束性质的方法都包括剂量测定,虽然在很多实例中仅仅需要相对测量,例如辐照宽度的测量。对于相对测量,测量可追溯性可以不作要求。

8.6 电子束性能表征的具体方法可以在 ISO/ASTM 51649 和 ISO/ASTM 51608 X 射线表征中找到。

9 运行鉴定

9.1 总则

运行鉴定(OQ)的目的是证明辐照装置已经安装完毕,并且在所定义的可接受标准规定的范围内达到运行能力和传递合适剂量。这个鉴定可以通过确定剂量分布的剂量分布图试验和确定与剂量分布相关的工艺参数来完成。

9.2 γ 射线辐照装置

9.2.1 运行鉴定(OQ)的剂量分布图是用来描述辐照装置的剂量分布和剂量重现性,并用来建立工艺阻断对剂量的影响。剂量分布图应该通过把剂量计放在按照设计均匀密度极限来放置材料的辐照容器内进行测量。这个密度应该在辐照装置使用的密度范围内。至少需要两个剂量分布图试验,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实施。

9.2.2 必须有足够数量的辐照装置的容器(至少3个)在每个选定的密度下确定剂量分布图,以确定剂量和剂量分布在容器间的变化。具体细节和剂量分布试验需要重复的次数由先前的在同样或相近的辐照装置上的OQ中剂量分布图试验所获得的信息决定。这意味着对一个新安装的装置比一个补充源的装置需要更多次数的重复剂量分布图试验。

9.2.3 在运行鉴定(OQ)的剂量分布图试验中,辐照装置应该装载足够数量的容器来有效的模拟分布图试验时辐照装置所装载的同样密度的材料。所需要的容器数量取决于辐照装置的设计。

9.2.4 个人剂量计,剂量条或剂量片应该以三维阵列来放置,并足以确定辐照容器的全部容积内的剂量分布。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,对于一个 $1,0\text{ m} \times 1,0\text{ m} \times 0,5\text{ m}$ 尺寸的容器,剂量计应以20cm网格放置(也就是每隔20cm)在容器内。对于再次鉴定的剂量分布图,先前的试验数据可以用来优化剂量计的放置位置。

数学模型方法，例如蒙特卡罗法(随机抽样法)或点核法，也能用来优化剂量计的放置位置。见附件 A。

9.2.5 剂量分布图试验获得的数据可以用来确定计时器设定和不同密度的产品的辐照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家或数学模型计算得到。剂量分布图的数据然后可以用来修正特定辐照装置的这个近似关系。见附件 A。

9.2.6 为了评估工艺阻断的效果必须实施一个独立的剂量分布图试验或者进行穿透剂量的计算。这个试验可以通过辐照一个在内部按上述位置放置剂量计或剂量条的容器，并且当容器接近源的时候，剂量受源穿透最大影响的地方放进行工艺阻断。工艺阻断效果的评估通过比较在正常工艺条件下进行的剂量分布图试验所获得的数据得到。可能需要多次进行工艺阻断以评估正确的效果。

另外，某些剂量计的响应受辐照和测量之间的间隔时间影响；影响的大小取决于这一时段的温度。工艺阻断中剂量计测量的分析必须把这些影响因素考虑进去。

9.2.7 剂量分布图试验应该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这些测量来决定。密度改变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图来确定。这些容器的数据应该和同类的剂量分布图数据相比较来确定当两个不同密度连续辐照时额外的剂量变化。

9.2.8 对特殊的传送系统（研究线路）或者设计人工装料的辐照装置的固定位置（转台）必须进行一个独立的剂量分布图试验。同时需要考虑剂量测定方法以及与这些操作方法相关的条件。例如，剂量率和温度也许会影响一些剂量测量系统的性能。

9.2.9 进行额外的剂量分布图研究可以提供数据来减少或取消在性能鉴定或常规工艺生产中的剂量分布图研究。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部分装料的剂量分布效果 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以达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

部分装料的辐照容器所接受的剂量要大于全部装料的容器，因此在剂量分布图试验中剂量计应该放在部分装料容器和接近完全装料容器的可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致剂量大小和剂量分布相对于完全装料容器的改变。在这种情况下，剂量计应该放在可能的最小和最大剂量区域。

9.2.10 由运行鉴定(OQ)的剂量分布图试验获得的数据常常能够指出在实际生产中有可能的最大剂量和最小剂量的位置。

9.3 电子束辐照装置

9.3.1 运行鉴定中的剂量分布用来描述辐照装置的剂量分布、重现性和确定工艺阻断对剂量的影响。剂量分布试验应该在超过选定的运行参数范围来进行,它包含了产品辐照使用的运行极限。剂量分布试验应该把剂量计放置在和辐照装置设计极限均匀装料密度的辐照容器内。这个密度应该在辐照装置使用的密度范围内。一般情况,对于运行鉴定的剂量分布只使用一个密度但是使用更多的密度可以获得更详细的信息,例如,把材料密度接近于辐照装置可能使用的密度范围极限。

9.3.2 必须足够数量的辐照装置的容器(至少3个)在每个选定的运行参数下确定剂量分布,以确定剂量和剂量分布在容器间的变化。具体细节和剂量分布试验需要重复的次数由先前的在同样或相近的辐照装置上运行鉴定中剂量分布试验所获得的信息的决定。这意味着对一个新安装的装置比在定义的间隔内再次鉴定需要更多次数的重复剂量分布试验。

9.3.3 辐照容器内的正在进行的剂量分布图可能被位于其后或其前容器内的产品所影响。这个影响和影响的大小应该加以评估。根据辐照装置的设计,可能有必要模拟辐照装置之前和之后的容器装满材料时,对容器装以相似密度的材料进行剂量分布图试验。

9.3.4 个人剂量计,剂量条或剂量片应该以三维阵列来放置,以便测量辐照装置全部容积的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸、辐照装置的设计以及电子加速器的能量。电子加速器辐照装置的剂量梯度比起 γ 辐照装置更加显著,为了描述剂量分布电子加速器辐照装置比 γ 辐照装置需要更多的剂量测量。先前的试验数据可以用来优化剂量计的放置位置。数学模型方法,例如蒙特卡罗法(随机抽样法),也能用来优化剂量计的放置位置。见附件A。

9.3.5 运行鉴定(OQ)的剂量分布图数据可以提供产品最大和最小剂量的位置。

9.3.6 剂量分布图试验获得的数据可以用来确定电子束的特征、传送速度和辐照容器装载已知密度的材料时辐照容器内或容器上某一点的剂量大小之间的关系。一个可选的办法就是确定一个固定的几何位置放置剂量计,它和辐照容器在一起运动但是相对独立,然后来确定电子束的特征、传送速度和那个位置剂量大小之间的关系。这个位置可以定义为常规生产的

监测位置。

9.3.7 为了评估工艺阻断对剂量的影响应该进行特殊的剂量测量。这个影响可以通过把剂量计或剂量条放在预期的最大工艺阻断位置来测定。这个位置通常是在辐照容器正对电子束的表面。辐照装置在正常的加工条件下辐照并且当辐照容器暴露在电子束中时发生工艺阻断。加工重新开始，工艺阻断的影响通过比较存在工艺阻断和没有工艺阻断时测量的剂量大小确定。

9.3.8 某些剂量计的响应受辐照和测量的间隔时间的影响；影响的大小取决于这一时段的温度。工艺阻断中剂量计测量的分析必须把这些影响因素考虑进去。

9.3.9 剂量分布图试验应该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。可接受同时加工的密度范围可以由这个测量来决定。密度改变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图来确定。这些容器的数据应该和相似的剂量分布图数据相比较来确定当两个不同密度连续辐照时附加的剂量变化。

9.4 X射线辐照装置

9.4.1 适用于运行鉴定(OQ)的剂量分布图是用来描述辐照装置的剂量分布和剂量重现性，并且建立工艺阻断对剂量的影响。剂量分布图试验应该把剂量计放置在和辐照装置设计极限相似装料密度的辐照容器内。这个密度应该在辐照装置使用的密度范围内。剂量分布试验应该在超过选定的运行参数范围来进行，它包括了产品辐照使用的运行极限。至少需要两个材料密度试验，一个接近辐照装置使用的密度范围下限，另一个接近密度范围的上限来实施。

9.4.2 必须准备足够数量的辐照装置的容器（至少3个）在每个选定的运行参数下确定剂量分布图，以确定剂量和剂量分布在容器间的变化。具体细节和剂量分布图试验需要重复的次数受先前的运行鉴定中剂量分布试验所获得的信息影响。这意味着对一个新安装的装置比在定义的间隔内再次鉴定需要更多次数的重复剂量分布试验。

9.4.3 在剂量分布图试验过程中，受试辐照容器通过辐照装置，受试容器前面和后面都有辐照容器装载着相似密度的材料。

9.4.4 个人剂量计，剂量条或剂量片应该以三维阵列来放置，并足以测量辐照容器全部容

积的剂量分布。剂量计的数量取决于辐照容器的尺寸、辐照装置的设计和 X 射线的能量。例如，对于一个 1,0 m × 1,0 m × 0,5 m 尺寸的容器，剂量计应以 20cm 网格放置（也就是每隔 20cm）在容器内。对于再次鉴定的剂量分布图，先前的试验数据可以用来优化剂量计的放置位置。数学模型方法，例如蒙特卡罗法(随机抽样法)或点核法，也能用来优化剂量计的放置位置。见附件 A。

9.4.5 剂量分布图试验获得的数据可以用来确定电子束的特征、传送速度和辐照容器装载已知密度的材料时辐照容器内或其上某一点的剂量大小之间的关系。一个可选的办法就是确定一个固定的几何位置放置剂量计，它和辐照容器在一起运动但是相对独立，然后来确定电子束的特征、传送速度和那个位置剂量大小之间的关系。这个位置可以定义为常规生产的监测位置。

9.4.6 为了评估工艺阻断对剂量的影响应该进行特殊的剂量测量。这个影响可以通过把剂量计或剂量条放在预期的最大工艺阻断位置来测定。这个位置通常是在辐照容器正对 X 射线束的表面。辐照装置在正常的工艺条件下辐照并且当辐照容器暴露在电子束中时工艺阻断。加工重新开始，工艺阻断的影响通过比较存在工艺阻断和没有工艺阻断时测量的剂量大小确定。另外，一些剂量计的响应受辐照和测量的间隔时间的影响；影响的大小取决于这一时段的温度。工艺阻断中剂量计测量的分析必须把这些影响因素考虑进去。

9.4.7 剂量分布图试验应该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。可接受同时加工的密度范围也可以由这个测量来决定。密度改变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图来确定。这些容器的数据应该和相似的剂量分布图数据相比较来决定当两个不同密度连续辐照时额外的剂量变化。

9.4.8 对特殊的传送系统（研究线路）或者设计人工装料的辐照装置的固定位置（转台）必须进行一个独立的剂量分布图试验。同时需要考虑剂量测定以及与这些工艺方法相关的条件。例如，剂量率或温度也许会影响一些剂量测量系统的性能。

9.4.9 额外的剂量分布图研究可以提供数据来减少或取消在性能鉴定或常规生产中的剂量分布图研究。这些研究例子包括在一批次的辐照末尾可能出现的辐照容器部分装料的剂量分

布和产品装料在辐照容器中心的影响，通常可用来减小产品在辐照容器内的宽度，以达到所要求的最大剂量和最小剂量的比值。

辐照容器中部分装料所接受的剂量要大于全部装料，因此在剂量分布图试验中剂量计应该放在部分装料容器和接近完全装料容器可能的最大剂量区域。

在辐照容器的中心装料能导致剂量大小和剂量分布相对于完全装料容器的改变。在这种情况下，剂量计应该放在可能的最小和最大剂量区域。

9.4.10 运行鉴定的剂量分布数据可以提供产品最大和最小剂量的位置。

10 性能鉴定

10.1 很多与辐照装置和产品有关的因素影响剂量分布。性能鉴定（PQ）的剂量分布图试验得到的数据被用来定义产品内最大最小剂量的位置和大小，这些剂量的关系和监测位置的剂量。对于 γ 射线和 X 射线辐照装置，监测位置可以选择在最大最小剂量的二者之一位置，或者一个容易接近的位置（可能在辐照容器上或者跟随辐照容器运动的一个单独位置）。对于电子束辐照装置，监测位置可以选择在接近并且跟随辐照容器运动的一个单独位置。

10.2 剂量分布图试验中通过剂量测量得到的信息用来确定加工工艺参数的数值，例如计时器设定或者传送速度，以达到认证的灭菌剂量同时不超过最大接受剂量。

10.3 运行鉴定（OQ）中剂量分布图试验得到的数据可以为性能鉴定中剂量分布图试验的剂量计放置提供信息。应该注意可能的最大最小剂量区域，这个区域比平均剂量区域需要更精密的剂量分布图。

10.4 在剂量分布图试验中，剂量计应该根据定义的方式放置贯穿于整个产品。剂量分布图试验应该足够的详细以确定被辐照的产品表面和内部的最大最小剂量位置。明显的剂量梯

度可能在个别产品的表面或内部发生，在放置剂量计时应把这个因素考虑进去。每个案例需要进行单独评估，关于剂量计放置的一些常规指导在下面给出。数学模型方法，例如蒙特卡罗法(随机抽样法)或点核法计算也能用来优化剂量计的放置位置。见附件 A。

10.5 对于 γ 射线和 X 射线辐照的低密度产品，通常把剂量计放置在原始的包装外面，单个产品不会出现明显的剂量梯度。典型的例子是产品由低原子数的元素组成(例如，非金属)，另外，因不包含足够大质量的材料因此附近区域的辐照不会被屏蔽。

10.6 当 γ 射线和 X 射线辐照时，若产品包含足够大质量的材料会使附近区域的辐照被屏蔽，这时可能要把剂量计放置在原始包装材料内部的产品表面或里面以确定最大最小剂量。

10.7 对于使用电子束辐照的产品通常把剂量计放置在原始包装材料内部的产品表面或里面以确定最大最小剂量。

10.8 如果产品能够在辐照容器内部移动并因而将影响剂量分布，并且不能通过重新包装和固定产品来防止这个移动时，这一情况需要考虑在剂量分布图试验中。例如，可以通过对辐照容器内几种可能的产品结构进行剂量分布图试验来完成。

10.9 在剂量分布图试验中必须考虑剂量计的尺寸、放置点以确保最大最小剂量测量准确。为了获得所要求的空间分辨率，可能需要使用没有保护袋的薄片型剂量计。没有保护袋的薄片型剂量计极其容易受湿度的影响而改变，会导致明显的测量错误。通过同时辐照剂量分布图的剂量计和在剂量分布图试验中的参考剂量计的方法，并在几何位置上确保两种剂量计在同一剂量下接受辐照，这些错误可以减少。这两种剂量计剂量测量的任何差异可以用来修正剂量分布图的结果。

10.10 剂量测量系统应该有足够的空间分辨率来测量可能出现的剂量梯度，例如，在材料的界面。对于电子束辐照装置，剂量梯度的大小可以是比 1mm 小百分之几十。

10.11 应该确定辐照容器部分装料时的剂量分布，例如在一批产品辐照末尾有可能发生。这需要对辐照容器部分装料时实施一个单独剂量分布图试验。辐照容器部分装料时对其他辐照容器的剂量分布影响应加以考虑。这一影响可能通过在部分装料辐照容器内添加类似密度的模拟材料的方法予以避免。

10.12 产品的最大和最小剂量的比率和监测位置的剂量，如果使用，可能会有变化，从而导致偏差。偏差的构成将影响剂量方面的总偏差，在进行产品辐射灭菌时须加以考虑。

10.13 为了获得由辐照装置变化、产品变化、剂量计的偏差产生的剂量变化的信息需要实施重复的剂量分布图试验。建议最少三次试验——每个试验使用单独的辐照容器——以获得统计有效的数据；测量数值的可靠性通过多次的试验可以增加。对于重复的剂量分布图试验，剂量计仅仅放置在剂量极端区域足够了，不需要实施一个完整的剂量分布图试验。

10.14 由剂量分布试验获得的数据可以用来分析计算每个试验的最大监测和最小监测剂量的比率。然后分别计算各自的平均值和标准方差。监测剂量率的平均最小值和偏差以及剂量测量系统的偏差应被用来选定监测剂量，以确保在接下来的操作中在定义的可信度下最小剂量超过灭菌剂量。见 AAMI TIR29。

10.15 由剂量数据分析得到的信息用来建立工艺认证，包括工艺参数和在监测点剂量的可接受极限。

10.16 关于性能鉴定数据分析和它在常规操作中应用的进一步指导在 AAMI TIR 29 和 γ 射线和电子束辐照专家小组（2002）中给出。

11 常规监测与控制

11.1 总则

最小最大剂量之间的关系以及监测位置的剂量是由剂量分布图试验确定的。在运行过程中监测位置的剂量测定用来确认最小剂量已经超过灭菌剂量，并且最大剂量没有超过最大可接受剂量。监测位置的剂量测定允许的变化限度在工艺说明中给出。

11.2 剂量测量频率

常规监测位置的剂量测量提供了一种独立于任何其他控制或辐照装置测量系统的一种测量工艺。剂量测量的最小频率应该基于辐照装置或工艺的具体特性来选择。对于 γ 射线辐照，剂量计一般有代表性地放置在每一批包含特殊工艺类别的产品的开始和结束位置。另外至少有一个剂量计一直放置在辐照装置的单元内。对于电子束或 X 射线辐照，剂量计一般有代表性地放置在每一批包含特殊工艺类别的产品的开始和结束位置，它使用一组特殊的加工工艺参数来辐照。

附件 A 数学模型

A.1 总则

数学模型在一定的应用程度可以用来估计剂量。计算的结果必须通过剂量测量来验证，但是对优化剂量测量可能是有用的。

数学模型可以精密的模拟光子和电子在辐照装置里的运动，同时考虑到由源和产品之间材料产生的衰减和散射。 γ 辐照装置剂量分布的数学模型需要精确的源活度分布以及源、源架、产品货架、辐照装置支持结构、产品的组成和位置等信息。对于电子束和 X-射线辐照装置，电子束能量、电流和脉冲分布（对于脉冲加速器）、产品、产品的货架和邻近的散射材料必须精确了解。任何计算中的参数输入的错误可能导致剂量率计算的错误，因此计算得到的剂量分布必须通过剂量分布图试验验证。

简要的模型类型的描述和使用在 A.2 和 A.3 中给出。关于数学模型的使用和应用的进一步指导可以在 ASTM E2232-02 中找到。

A.2 模型类型

关于辐射传递的数学模型有很多种方法。然而，大多数模型或者使用点核法或者使用蒙特卡罗法。点核法在计算 γ 和 X 射线辐照的剂量分布时使用，它不用来计算电子束辐照装置。蒙特卡罗法可以在 γ 和 X 射线辐照和电子束辐照装置中使用。

A.2.1 点核法

在点核法中，一个 γ 或 X 射线源，例如，一个 γ 射线源包含许多小源罐分布在矩形金属板或圆筒上，近似于许多点源。每个点源之间中间材料和每一个计算剂量的点是由源的坐标、辐照装置和产品容积来确定的。中间材料对剂量率的影响是假设到达剂量点的光子的减少和距离平方成反比关系，以及随材料的质量成指数减少。衰减的散射的光子的贡献使用积累因子来估计。不同材料和不同源的能量对产品几何学的积累因子已有计算。然而公布的积累因子数值只适用于简单的均匀几何学，例如，一个点源在一个无限大的媒介里。在实际的 γ 和 X 射线辐照装置中，源对产品的几何学并非如此简单，边界的影响和材料的混合会限制积累因子引用的精确度。

A.2.2 蒙特卡罗法(随机抽样法)

在蒙特卡罗法中，每一个光子和电子从源穿过产品和辐照装置材料的运动通过使用随机的数量来模拟以确定能量位置 and 不同交互作用下路径的改变。每个交互作用的概率可以从公布的表格中获得。理论上，蒙特卡罗法可以精确地模拟实际的光子和电子的运动。然而，因为每一个光子和电子有不同的路线，取决于每个单独的交互作用的概率，大量的光子和电子的剂量分布只能从大量的光子和电子的记录来确定。随机统计波动偏差可以被估计的，并且计算会继续直到计算剂量达到可接受的统计偏差。即使使用现代的高速计算机，精确计算需要大量的计算时间，所以经常使用近似值。这些近似值包括对小概率事件提供额外记录的偏向计算。

A.3 模型使用

A.3.1 辐照装置设计

数学模型的使用扩展到辐照装置的设计。计算可以用来优化辐照的几何布置来达到希望的生产能力和剂量均匀度。数学模型的数据然后用来确定辐照装置装载均匀产品时的辐照性能。计算可以提供每千居里活度或每千瓦特电子束功率所期望的剂量、随产品密度剂量的变化，剂量均匀度比和最小最大剂量位置。一些数学模型也能提供不同密度产品变化时的接收剂量、源移动时或电子束关闭时的剂量变化和对气泡或产品不均匀性的影响。一些数学模型也能提供 γ 或 X 射线辐照装置里不同辐照位置的能量谱。

A.3.2 γ 射线和 X 射线辐照装置操作

对于 γ 或 X 射线辐照装置，数学模型提供的预期剂量分布信息可以用来确保剂量分布图试验中在期待的最大最小剂量区域放置足够数量的剂量计。剂量计同时也必须放置在数学模型预测的最大最小剂量和其他位置以确定辐照装置像所预期的一样运行。因为数学模型通常假设所有源、辐照装置和产品特性都和输入的数据完全一样，任何这些参数的偏差的影响

只有通过剂量计来确定。

在剂量分布图试验已经确认数学模型数据得到的结果的可靠性之后，数学模型为测量结果来确定其他中间产品密度的剂量分布和确定一般趋势例如由不均匀的产品产生的产品密度改变或剂量变化提供了一个有效的插入工具。数学模型和剂量分布图试验的结合使用可以显著的减少所需的剂量分布图试验次数，见如下例子：

- 对于不同产品密度的均匀产品使用数学模型来计算剂量分布
- 计算结果标准化可以获得剂量分布图数据和确定应用于产品密度范围测量的标准化因素确定之间的一致。
- 对中间产品剂量分布的计算和应用所需的标准化因素。
- 计算当不同密度的产品依次辐照时第一个和最后一个容器的剂量分布。
- 比较对不同密度产品依次辐照的剂量分布图数据和计算的数据来确认数学模型结果的可靠性。

作为结果的数据也能用来确认剂量规范能否满足同时辐照的特殊产品以及用来确定对不同产品密度变化时最佳的时间设定。

A.3.3 电子束辐照装置操作

对电子束辐照装置，数学模型提供的预期剂量分布信息可以用来确保剂量分布图试验中在期待的最大最小剂量区域放置足够数量的剂量计。数学模型也能用来确定有急剧剂量梯度区域的剂量，例如在产品边缘附近确保剂量计有足够的分辨率。数学模型的结果也许表明在剂量分布试验区域需要使用薄型剂量条和片，并且扫描薄片来确定产品边缘附近的剂量。

文献目录（略）