ICS 11.080.01
C 47

YY

# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1607—2018

# 医疗器械辐射灭菌 剂量设定的方法

**Radiation sterilization of medical device—Method of dose setting**

2018-06-26 发布　　2019-07-01 实施

国家药品监督管理局　　发布

# 目　　次

前言 …… Ⅲ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　缩略语、术语和定义 …… 1
4　改进的方法 2 的应用 …… 3
5　从增量剂量实验中得到的阳性分数信息确定外推因子的剂量设定改进的方法 2 …… 3
6　改进的方法 2A 的步骤 …… 4
7　改进的方法 2B 的步骤 …… 7
8　灭菌剂量审核 …… 9
附录 A（资料性附录）　实例 …… 10
参考文献 …… 16

# 前　言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位:上海金鹏源辐照技术有限公司、上海辐新辐照技术有限公司、广东省医疗器械质量监督检验所。

本标准主要起草人:陈强、黄德球、刘智伟、章定严、黄鸿新、刘江平、徐海英、李伟明、方娟玲、高扬。

# 医疗器械辐射灭菌
# 剂量设定的方法

## 1 范围

本标准规定了GB 18280.2—2015中方法2A和2B的一种改进方法，能够减少确定最小剂量的增量剂量的组数，该最小剂量可以达到预期无菌保证水平。

本标准适用于生物负载低或处于低辐射抗力，且证明与历史水平一致时的产品。不适用于生物负载未被评估的产品。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

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

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(ISO 11137-3：2006，IDT)

## 3 缩略语、术语和定义

下列缩略语、术语和定义适用于本文件。

3.1

***A* 值**

调整中值ffp向下到FFP的剂量。

3.2

***CD****

在方法2的验证剂量实验中，从100个产品单元的无菌试验中获得的阳性数。

3.3

***d****

从给定的生产批中抽取产品单元，做增量剂量实验，从实验得到的剂量。

3.4

***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的3个$d^*$值的中值。

3.5

***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。

3.6

***DD**** 

方法 2 的验证剂量实验中得到的剂量。

3.7

***DS***

经过 $DD^*$ 辐射后，产品中存在的微生物的估计 $D_{10}$ 值。

3.8

**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。

3.9

**首个阳性分数的剂量　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。

3.10

**首个阳性分数剂量　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 个 ffp 的中值减去 $A$ 计算得到。

3.11

**首个无阳性剂量　fist no positive dose；FNP**

$10^{-2}$SAL 的估计剂量，用于计算 $DS$。

3.12

**批　batch**

在确定制造周期中生产的，预期或假设具有相同特征和质量的一定产品的数量。

3.13

**生物负载　bioburden**

一件产品和/或无菌屏障系统上和/或中活微生物的总数。

3.14

**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。

3.15

**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。

3.16

**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。

3.17

**无菌试验阴性　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。

3.18

**无菌试验阳性　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。

3.19

**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。

3.20

**无菌保证水平　sterility assurance level;SAL**

灭菌后单元产品上存在单个活微生物的概率。

注：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 $10^{-3}$。

3.21

**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。

3.22

**验证剂量　verification dose**

在建立灭菌剂量中，能够达到预定 SAL≥$10^{-2}$ 的吸收剂量。

## 4　改进的方法 2 的应用

选择 GB 18280.2—2015 中介绍的方法 2A 和方法 2B 的增量剂量系列实验的初衷是通过试验为确定产品生物负载的辐射抗力提供足够信息。对于有稳定的生物负载或低辐射抗力的产品，可不进行全系列的增量剂量实验。

注：方法 2 提出者在《第二届关于医疗产品灭菌消毒国际基尔默纪念会议汇编》上发表的文章中认可了这一观点(Davis et al., 1981)。

本标准中描述的改进的方法 2A 和改进的方法 2B 仅指出完成步骤 1 所需的增量剂量系列的数量。正如在 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.1.3 所注释的，从样品的增量剂量系列所获得的信息包括：

a)　$A$ 和 FFP(首个阳性分数剂量)；

b)　$D^*$；

c)　$CD^*$ 所对应的批次(简称 $CD^*$ 批)。

在这些参数中，减少增量剂量系列的数量，唯一可能受到影响的参数是 $D^*$。$D^*$(kGy)值首先通过每个产品批所确定的 $d^*$(kGy)而建立。正如在 GB 18280.2—2015 中所描述，在确定 $d^*$(kGy)时，要求在选定的 $d^*$(kGy)之后的增量剂量的无菌试验中没有阳性或不多于 1 个阳性。如减少增量剂量系列的数量导致低估 $D^*$(kGy)，在验证剂量实验阶段可能会增加阳性数，从而导致增加 $DS$(kGy)，因此，无菌保证不会受到不利影响。

对于生物负载或辐射抗力始终较低的产品，在增量剂量系列中，所有剂量组的 20 个样品的无菌试验结果的阳性数均可能为零。在这种情况下，3 批中每批前 3 个增量剂量系列就可以满足确定该批的 $d^*$(kGy)的要求。虽然两个增量剂量足够进行所要求的计算，但是 3 个增量剂量实验是采用本标准建立灭菌剂量满足预期无菌保证水平的最少可接受数量。

## 5　从增量剂量实验中得到的阳性分数信息确定外推因子的剂量设定改进的方法 2

改进的方法 2 与方法 2 相同，通过辐射实验能获得产品上微生物辐射抗力的信息。更多信息见 GB 18280.2—2015。

以下条款描述了改进的方法 2A 和改进的方法 2B 的程序。除了在增量剂量实验所要求的剂量系列的数量不同之外，其余程序和 GB 18280.2—2015 中方法 2A 和方法 2B 相同。

在本标准中对于 $A$ 值、$DS$ 和灭菌剂量的计算不同于方法 2A 及方法 2B。因此，要正确地使用计

算公式。

用于剂量计算的数值修约会使最终数值有偏差。因此，在剂量计算中应减少数值修约。要求的计算一旦完成，灭菌剂量可以修约至小数点后一位。

注 1：在之后的程序和实例中，当从产品的单一批次中获得的结果时，采用小写字母，当从产品的 3 个批次中获得的结果时，采用大写字母。

注 2：改进的方法 2B 要求使用整个产品单元(SIP=1.0)，然而对于改进的方法 2A 可以用整个产品单元或产品份额(SIP<1.0)。

## 6 改进的方法 2A 的步骤

### 6.1 总则

在应用改进的方法 2A 时，遵循如下 5 个步骤。

注：具体实例参见附录 A 中 A.2 和 A.4。

### 6.2 步骤 1：选择 SAL 和取样

6.2.1 记录产品预期用途的 SAL

6.2.2 按照 GB 18280.2—2015 中 5.1 、5.2 和 5.3，从 3 个独立生产批次的每一批次中选择以下样品：

a) 至少 3 个增量剂量系列，每个剂量 20 个产品单元；

b) 100 个产品单元用于验证剂量实验；

可能还需要以下额外产品单元：

c) 需要 20 个产品单元用于验证 SIP<1 的充分性(见 GB 18280.2—2015 中 5.2.5)；

d) 3 个独立生产批中每批选择 20 个产品单元用于各自额外的增量剂量实验。

### 6.3 步骤 2：实施增量剂量实验

#### 6.3.1 总则

6.3.1.1 对 3 批产品的每一批，用增量剂量系列中的每一个剂量辐照 20 个产品单元，增量剂量系列至少有 3 个剂量，从 2 kGy 开始，以 2 kGy 的标称增量增加(例如，2 kGy、4 kGy 和 6 kGy)。确定辐照吸收的剂量(见 GB/T 18280.3—2015 中第 7 章)。

对于每一个辐照吸收的剂量，其最高剂量可以超过标称增量剂量，但不能超过标称增量剂量+1.0 kGy 或标称增量剂量×(1+10%)两个值中的较大值。如超过这个允差范围，以给定增量剂量重新辐照另外 20 个产品单元。

对于每一个辐照吸收的剂量，其最高剂量和最低剂量的算术平均值可以比标称增量剂量小，但不能小于标称增量剂量−1.0 kGy 或标称增量剂量×(1−10%)两个值中的较小值。如超过这个允差范围，以给定增量剂量重新辐照另外 20 个产品单元。

6.3.1.2 对辐照过的每一个产品单元做无菌试验(见 GB 18280.2—2015 中 5.4.1)，记录每组增量剂量无菌试验阳性数。

6.3.1.3 从该试验结果中获取下列数据：

a) $A$ 和 FFP(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.2)；

b) $D^*$(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.3)；

c) $CD^*$ 批(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.4)。

#### 6.3.2 *A* 和 FFP

6.3.2.1 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。

6.3.2.2 用中值 ffp 的无菌试验阳性数，查表 1，记录 $A$ 值。

**表 1 在中值 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 $A$ 值（改进的方法 2A）**

| 中值 ffp 无菌试验的阳性数 | $A$<br>kGy | 中值 ffp 无菌试验的阳性数 | $A$<br>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**：对于 1～19 个阳性数，$A$ 值通过下式计算：

$$A = (2\ \text{kGy})\ \frac{\left\{\lg(\ln 20) - \lg\left[\left(\ln\frac{20}{n}\right)\right]\right\}}{\left\{\lg(\ln 20) - \lg\left[\left(\ln\frac{20}{19}\right)\right]\right\}}$$

此时 $n$ 是指无菌试验阴性数（见 Davis et al，1981）。

6.3.2.3 由式(1)计算出 FFP：

$$\text{FFP} = \text{中值 ffp} - A \qquad \cdots\cdots(1)$$

6.3.3 $D^*$

6.3.3.1 对于 3 个批次中的每一批，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，在随后的增量剂量实验系列中阳性数不得多于 1；或者

b) 在 20 个无菌试验中找出仅有 1 个阳性的剂量，在该剂量前有且仅有 1 个增量剂量的无菌试验全为阴性，紧随其后全为阴性。

6.3.3.2 如果三批中的任何一批不满足 6.3.3.1 的 a)或 b)，增量剂量系列中一个或多个额外较高剂量，甚至可能达到 GB 18280.2—2015 中规定的最大增量/最大值（方法 2A，9 个剂量），需要进行试验。这时，如果 6.3.3.1 的 a)或 b)仍未满足，那么增量剂量实验无效。在这种情况下，在对实验方法进行了调查并实施了纠正措施后，可以重复剂量增量试验。

6.3.3.3 规定 $D^*$ 如下：

a) 若最高批 $d^*$ 与中值批 $d^*$ 之差＜5 kGy，则中值批 $d^*$ 就成为 $D^*$；或

b) 最高批 $d^*$ 与中值批 $d^*$ 之差≥5 kGy，则最高批 $d^*$ 就成为 $D^*$。

#### 6.3.4 $CD^*$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。保存$CD^*$批样品单元以在改进的方法2A的步骤3中使用。保存3个批次的产品单元的储存环境应使其生物负载能持续代表生产环境的生物负载。如果此环境不可行，可以选择第四批产品单元作为$CD^*$批。

### 6.4 步骤3：实施验证剂量实验

6.4.1 用$D^*$辐射$CD^*$批的100件产品单元。确定辐照吸收剂量（见GB/T 18280.3—2015中第7章）。

将实施到产品单元上的最大剂量标定为$DD^*$。$DD^*$可以超过$D^*$值，但不能超过$D^*+1.0$ kGy或$D^*\times(1+10\%)$两个值中的较大值。如果超过了这个允差范围并且仍要采用改进的方法2A来建立灭菌剂量，则再次进行验证剂量实验。

$DD^*$与实施到产品单元最低剂量的算术平均值，可以低于$D^*$值，但不能低于$D^*-1.0$ kGy或$D^*\times(1-10\%)$两个值中的较小值。如果超过了这个允差范围，可以再次进行验证剂量实验。

6.4.2 对产品单元独立实施无菌试验并记录阳性数（见GB 18280.2—2015中5.4.1）。把阳性数作为$CD^*$值。

### 6.5 步骤4：结果的判断

从实验得到首个无阳性的剂量（FNP）：

a) 如果$CD^*\leqslant 2$，FNP$=DD^*$；

b) 如果$2<CD^*<10$，FNP$=DD^*+2.0$ kGy；

c) 如果$9<CD^*<16$，FNP$=DD^*+4.0$ kGy；或者

d) 如果$CD^*>15$，应分析情况，采取纠正措施，重新确定$D^*$。

### 6.6 步骤5：建立灭菌剂量

6.6.1 依据FNP和FFP的差值，使用式(2)或式(3)，确定$DS$：

a) 当(FNP−FFP)<10 kGy使用：

$$DS=2.0+0.2(\mathrm{FNP}-\mathrm{FFP}) \qquad \cdots\cdots(2)$$

注：在使用式(2)时，如果(FNP−FFP)<0，设定(FNP−FFP)=0。

b) 当(FNP−FFP)≥10 kGy使用：

$$DS=0.4(\mathrm{FNP}-\mathrm{FFP}) \qquad \cdots\cdots(3)$$

6.6.2 使用式(4)建立$D^{**}$：

$$D^{**}=DD^*+[\lg(CD^*)](DS) \qquad \cdots\cdots(4)$$

注：如果$CD^*=0$，设定$[\lg(CD^*)]=0$。

6.6.3 使用式(5)计算灭菌剂量：

$$\text{灭菌剂量}=D^{**}+[-\lg(\mathrm{SAL})-\lg(\mathrm{SIP})-2](DS) \qquad \cdots\cdots(5)$$

式中：

$D^{**}$——提供$10^{-2}$SAL的最终估计剂量；

SAL——预定的无菌保证水平；

SIP——确定$D^{**}$和$DS$而使用的产品份额（或样品份额）；

$DS$——经过$DD^*$辐照后，杀灭产品上残存微生物90%的估计剂量。

剂量计算数值应保留到小数点后一位。灭菌剂量可以修约到小数点后一位（采用标准修约程序）。

注：当产品份额使用在设定剂量时，式(5)中的 lg(SIP)提供了一个校正因子。

## 7 改进的方法 2B 的步骤

### 7.1 总则

7.1.1 采用改进的方法 2B 时，满足如下 3 个要求：

a) 使用整个产品(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量不超过 14；

c) FNP 不超过 5.5 kGy。

7.1.2 在使用改进的方法 2B 时，按照以下 5 个步骤进行。

注：具体实例参见附录 A 中 A.3。

### 7.2 步骤 1：选择 SAL 和取样

7.2.1 记录产品预期用途的 SAL。

7.2.2 按照 GB 18280.2—2015 中 5.1 和 5.3，从 3 个独立生产批次的每一批次中选择以下样品：

a) 至少 3 个增量剂量系列，每个剂量 20 个产品单元；

b) 100 个产品单元用于验证剂量实验；

可能还需要以下额外产品单元：

c) 3 个独立生产批中每批选择 20 个产品单元用于各自额外的增量剂量实验。

### 7.3 步骤 2：实施增量剂量实验

#### 7.3.1 总则

7.3.1.1 对 3 批产品的每一批，用增量剂量系列中的每一个剂量辐照 20 个产品单元，增量剂量系列至少有 3 个剂量，从 1 kGy 开始，以 1 kGy 的标称增量增加(例如，1 kGy、2 kGy 和 3 kGy)。确定辐照吸收的剂量(见 GB/T 18280.3—2015 中第 7 章)。

对于 1 kGy 标称增量剂量，辐照吸收的最高剂量可以超过 1.0 kGy，但不能超过 1.2 kGy。对于其他增量剂量，辐照吸收的最高剂量可以超过标称增量剂量，但不能超过标称增量剂量＋0.5 kGy 或标称增量剂量×(1＋10％)两个值中的较大值。在这些情况中，如果超过允差范围，用给定增量剂量辐照另外的 20 个产品单元。

对于 1 kGy 标称增量剂量，辐照吸收的最高剂量和最低剂量的算术平均值可以低于 1.0 kGy，但不能低于 0.8 kGy。对于其他增量剂量，辐照吸收的最高剂量和最低剂量的算术平均值可以低于标称增量剂量，但不能低于标称增量剂量－0.5 kGy 或标称增量剂量×(1－10％)两个值中的较小值。在这些情况中，如果超过允差范围，可以使用给定增量剂量辐照另外的 20 个产品单元。

7.3.1.2 对辐照过的每一个产品单元做无菌试验(见 GB 18280.2—2015 中 5.4.1)，记录每组增量剂量实验无菌试验阳性数。

7.3.1.3 从试验结果中获取下列数据：

a) $A$ 和 FFP(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.2)；

b) $D^*$(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.3)；

c) $CD^*$ 批(见 GB 18280.2—2015 中 8.2.3.4)。

#### 7.3.2 *A* 和 FFP

7.3.2.1 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。

7.3.2.2 用中值 ffp 的无菌试验阳性数，查表 2，记录 $A$ 值：

**表 2 在中值 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 $A$ 值（改进的方法 2B）**

| 中值 ffp 无菌试验的阳性数 | $A$<br>kGy | 中值 ffp 无菌试验的阳性数 | $A$<br>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：对于 1～14 个阳性数，$A$ 值通过下式计算：

$$A = (1\ \text{kGy})\ \frac{\left\{\lg(\ln 20) - \lg\left[(\ln\frac{20}{n})\right]\right\}}{\left\{\lg(\ln 20) - \lg\left[(\ln\frac{20}{19})\right]\right\}}$$

此时 $n$ 是指无菌试验阴性数（见 Davis et al，1981）。

7.3.2.3 从式(1)计算 FFP（见 6.3.2.3）。对于 1～14 阳性数，$A$ 值通过表 2 中公式计算。

### 7.3.3 $D^*$

7.3.3.1 对于 3 个批次中每一批，用以下任意方式确定 $d^*$：

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，在随后的增量剂量实验系列中阳性不得多于 1；或者

b) 在 20 个无菌试验中找出仅有 1 个阳性的剂量，在该剂量前有且仅有 1 个增量剂量的无菌试验全为阴性，紧随其后全为阴性。

7.3.3.2 如果三批中的任何一批不满足 7.3.3.1 的 a)或 b)，增量剂量系列中一个或多个额外较高剂量，甚至可能达到 GB 18280.2—2015 中规定的最大增量/最大值（方法 2B，8 个剂量），需要进行试验。这时，如果 7.3.3.1 的 a)或 b)仍未满足，那么增量剂量实验无效。在这种情况下，在对实验方法进行了调查并实施了纠正措施后，可以重复剂量增量试验。

7.3.3.3 规定 $D^*$ 如下：

a) 若最高批 $d^*$ 与中值批 $d^*$ 之差＜5 kGy，则中值批 $d^*$ 就成为 $D^*$；或

b) 最高批 $d^*$ 与中值批 $d^*$ 之差≥5 kGy，则最高批 $d^*$ 就成为 $D^*$。

### 7.3.4 $CD^*$ 批

找出 $d^* = D^*$ 的批次并将其标定为 $CD^*$ 批。如果在一个以上的批次中 $d^*$ 等于 $D^*$，则随机选定这些批中的任何一批为 $CD^*$ 批。保存 $CD^*$ 批样品单元以在改进的方法 2B 的步骤 3 中使用。保存 3 个批次的产品单元的储存环境应使其生物负载能持续代表生产环境的生物负载。如果此环境不可

行，可以选择第四批产品单元作为 $CD^*$ 批。

### 7.4 步骤 3：实施验证剂量实验

7.4.1 用 $D^*$ 辐射 $CD^*$ 批的 100 件产品单元。确定辐照吸收剂量（见 GB/T 18280.3—2015 中第 7 章）。

将实施到产品单元上的最大剂量标定为 $DD^*$。$DD^*$ 可以超过 $D^*$ 值，但不能超过 $D^*+1.0$ kGy 或 $D^*\times(1+10\%)$两个值中的较大值。如果超过了这个允差范围并且仍要采用改进的方法 2B 来建立灭菌剂量，则再次进行验证剂量实验。

$DD^*$ 与实施到产品单元最低剂量的算术平均值，可以低于 $D^*$ 值，但不能低于 $D^*-1.0$ kGy 或 $D^*\times(1-10\%)$两个值中的较小值。如果超过了这个允差范围，可以再次进行验证剂量实验。

7.4.2 对产品单元独立实施无菌试验并记录阳性数（见 GB 18280.2—2015 中 5.4.1）。把阳性数作为 $CD^*$ 值。

### 7.5 步骤 4：结果的判断

从实验中得到首个无阳性的剂量（FNP）：

a) 如果 $CD^*\leqslant 2$，FNP$=DD^*$；

b) 如果 $2<CD^*<10$，FNP$=DD^*+2.0$ kGy；

c) 如果 $9<CD^*<16$，FNP$=DD^*+4.0$ kGy；或

d) 如果 $CD^*>15$，应分析情况，采取纠正措施，重新确定 $D^*$。

### 7.6 步骤 5：建立灭菌剂量

7.6.1 依据 FNP 和 FFP 的差值，使用式(6)，确定 $DS$：

$$DS=1.6+0.2(\mathrm{FNP}-\mathrm{FFP}) \quad \cdots\cdots(6)$$

注：在使用式(6)时，如果(FNP−FFP)<0，设定(FNP−FFP)=0。

7.6.2 使用式(4)建立 $D^{**}$。

7.6.3 使用式(7)计算灭菌剂量：

$$\text{灭菌剂量}=D^{**}+[-\lg(\mathrm{SAL})-2](DS) \quad \cdots\cdots(7)$$

式中：

$D^{**}$——提供 $10^{-2}$SAL 的最终估计剂量；

SAL——预定的无菌保证水平；

$DS$——经过 $DD^*$ 辐照后，杀灭产品上残存微生物 90%的估计剂量。

## 8 灭菌剂量审核

一旦建立灭菌剂量，要求进行定期的剂量审核以证实灭菌剂量的持续适宜性。改进的方法 2A 或改进的方法 2B 的审核方法与方法 2A 或 2B 的审核方法相同；因此，审核实施的信息，见 GB 18280.2—2015 中第 10 章。

# 附 录 A
（资料性附录）
实 例

## A.1 总则

改进的方法 2A 给出了两个实例，改进的方法 2B 给出了一个实例。在如下实例中，从单个批次的产品得到的结果使用小写字母，从 3 个批次的产品得到的结果使用大写字母。

## A.2 改进的方法 2A 实例

在这个实例中，产品是在受控并稳定的情况下制造的医疗器械，使用的 SIP 为 1.0。

### A.2.1 步骤 2：增量剂量实验

增量剂量的无菌试验的结果，见表 A.1。

**表 A.1 步骤 2 增量剂量的无菌试验结果**

| 批次序号 | 因素 | 靶剂量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 |
| 1 | 吸收剂量/kGy | 2.0 | 4.2 | 6.0 |
| | 阳性数 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 吸收剂量/kGy | 2.1 | 4.0 | 6.1 |
| | 阳性数 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 吸收剂量/kGy | 2.1 | 4.2 | 6.1 |
| | 阳性数 | 1 | 0 | 0 |
| 注：吸收剂量是实施到产品上的最高剂量。 | | | | |

表 A.1 中各组剂量是各自辐照获得，并按照要求剂量±1.0 kGy 或±10%的较大值及较小值来控制。表 A.1 涉及数据的计算见表 A.2。

**表 A.2 步骤 2 计算**

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| 批 1 ffp<br>批 2 ffp<br>批 3 ffp | 2.0 kGy<br>2.1 kGy<br>2.1 kGy | 各个批次的 ffp 值是在增量剂量系列的 20 个样品的无菌测试中首次出现阴性时所对应的最高吸收剂量 |
| 中值 ffp | 2.1 kGy | 批次 3 的阳性数最多 |
| $A$ | 2.0 kGy | 找出中值 ffp 的无菌试验的阳性数，并查表 1 确定 $A$ 值 |
| FFP | 0.1 kGy | FFP 是 3 个批次的中值 ffp 减去 $A$。<br>比如，FFP=2.1 kGy−2.0 kGy=0.1 kGy |

表 A.2（续）

| 术语 | 值 | 注释 |
| --- | --- | --- |
| 批 $1d^*$<br>批 $2d^*$<br>批 $3d^*$ | 4.2 kGy<br>2.1 kGy<br>4.2 kGy | 见 6.3.3.1 和表 A.1 |
| $D^*$ | 4.2 kGy | $D^*$ 是 3 个批的 $d^*$ 值的中值 |
| $CD^*$ 批 | 批 1 或批 3 | $CD^*$ 批是当 $d^*=D^*$ 的批次 |

### A.2.2 步骤 3：验证剂量实验

表 A.3 给出验证剂量实验结果如下。

表 A.3 步骤 3 验证剂量实验

| 术语 | 值 | 注释 |
| --- | --- | --- |
| $D^*$ | 4.2 kGy | 从步骤 2 实验中获取值 |
| $DD^*$ | 4.3 kGy | $DD^*$ 是步骤 3 实验中产品吸收的最大剂量 |
| $CD^*$ | 0 | $CD^*$ 是步骤 3 实验中 100 个样品的无菌测试出现的阳性数 |
| FNP | 4.3 kGy | 因为 $CD^*$ 低于两个阳性数，FNP=$DD^*$ kGy |

### A.2.3 步骤 5：灭菌剂量的计算

表 A.2 和表 A.3 中给出的 FFP，FNP，$DD^*$ 和 $CD^*$ 用于计算 $DS$ kGy 和 $D^{**}$ kGy：

$$DS=1.6+0.2(\mathrm{FNP}-\mathrm{FFP})$$

$$2.0+0.2\times(4.3\ \mathrm{kGy}-0.1\ \mathrm{kGy})=2.84\ \mathrm{kGy}$$

以及

$$D^{**}=DD^*+[\lg(CD^*)](DS)$$

$$4.3\ \mathrm{kGy}+[\lg(0)]\times 2.84\ \mathrm{kGy}=4.3\ \mathrm{kGy}$$

根据表 A.2 和表 A.3 中的数据得出的 $DS=2.84$ kGy 和 $D^{**}=4.3$ kGy，计算灭菌剂量：

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

$$4.3\ \mathrm{kGy}+[-\lg(10^{-6})-2]\times 2.84\ \mathrm{kGy}=15.66\ \mathrm{kGy}$$

当 SAL=$10^{-6}$时，灭菌剂量为 15.7 kGy。

## A.3 改进的方法 2B 的实例

在这个实例中，产品是在受控并稳定的情况下生产的医疗器械。

### A.3.1 步骤 2：增量剂量实验

增量剂量实验的无菌试验的结果，见表 A.4。

**表 A.4　步骤 2　增量剂量实验的无菌试验结果**

| 批次序号 | 因素 | 靶剂量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 吸收剂量/kGy | 1.0 | 2.2 | 3.0 | 4.1 |
| | 阳性数 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 2 | 吸收剂量/kGy | 1.1 | 2.0 | 3.1 | 4.4 |
| | 阳性数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 吸收剂量/kGy | 1.1 | 2.2 | 3.1 | 4.3 |
| | 阳性数 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| **注**：在本实例中，因为前 3 个增量剂量未满足 7.3.3.1 的要求，所以需要第 4 个增量剂量。 | | | | | |

表 A.4 中各组剂量是各自辐照获得，并符合 7.3.3.1。

表 A.4 中涉及的数据计算见表 A.5。

**表 A.5　步骤 2 的计算**

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| 批 1 ffp<br>批 2 ffp<br>批 3 ffp | 1.0 kGy<br>1.1 kGy<br>1.1 kGy | 各个批次的 ffp 值是在增量剂量系列的 20 个样品的无菌测试中首次出现阴性时所对应的最高吸收剂量 |
| 中值 ffp | 1.1 kGy | 批次 3 的阳性数最多 |
| $A$ | 0.82 kGy | 找出中值 ffp 的无菌试验的阳性数，并查表 2 确定 $A$ 值。注意：$A$ 值对应批 3 的 2 个阴性数而不是批 2 的 0 个阴性数，即使两者都处于中值 ffp(见 7.3.2.1) |
| FFP | 0.28 kGy | FFP 是 3 个批次的中值 ffp 减去 $A$。<br>比如，FFP＝1.1 kGy－0.82 kGy＝0.28 kGy |
| 批 1$d^*$<br>批 2$d^*$<br>批 3$d^*$ | 3.0 kGy<br>1.1 kGy<br>2.2 kGy | 见 7.3.3.1 和表 A.4 |
| $D^*$ | 2.2 kGy | $D^*$ 是 3 个批的 $d^*$ 值的中值 |
| $CD^*$ | 批 3 | $CD^*$ 批是当 $d^*=D^*$ 的批次 |

### A.3.2　步骤 3：验证剂量实验

验证剂量实验的结果，见表 A.6。

表 A.6 步骤 3 验证剂量实验

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| $D^*$ | 2.2 kGy | 从步骤 2 实验中获取值 |
| $DD^*$ | 2.6 kGy | $DD^*$ 是步骤 3 实验中产品吸收的最大剂量 |
| $CD^*$ | 0 | $CD^*$ 是步骤 3 实验中 100 个样品的无菌测试出现的阳性数 |
| FNP | 2.6 kGy | 因为 $CD^*$ 低于两个阳性数，FNP=$DD^*$ kGy |

### A.3.3 步骤 5：计算灭菌剂量

表 A.5 和表 A.6 中给出的 FFP，FNP，$DD^*$ 和 $CD^*$ 用于计算 $DS$ kGy 和 $D^{**}$ kGy：

$$DS = 1.6 + 0.2(\mathrm{FNP} - \mathrm{FFP})$$

$$1.6 + 0.2 \times (2.6\ \mathrm{kGy} - 0.28\ \mathrm{kGy}) = 2.06\ \mathrm{kGy}$$

和

$$D^{**} = DD^* + [\lg(CD^*)](DS)$$

$$2.6\ \mathrm{kGy} + [\lg(0)] \times 2.06\ \mathrm{kGy} = 2.6\ \mathrm{kGy}$$

根据表 A.5 和表 A.6 中的数据得出的 $DS$ = 2.84 kGy 和 $D^*$ = 4.3 kGy，计算灭菌剂量：

$$\text{灭菌剂量} = D^{**} + [-\lg(\mathrm{SAL}) - 2](DS)$$

$$2.6\ \mathrm{kGy} + [-\lg(10^{-6}) - 2] \times 2.06\ \mathrm{kGy} = 10.84\ \mathrm{kGy}$$

当 SAL=$10^{-6}$时，灭菌剂量为 10.8 kGy。

## A.4 需要额外增加靶剂量的改进的方法 2A 实例

在这个实例中，产品为处于受控且稳定情况下进行辐照的医疗器械，采用 SIP=1.0。

### A.4.1 步骤 2：增量剂量实验

增量剂量实验的无菌试验的结果，见表 A.7。

表 A.7 步骤 2 增量剂量实验的无菌试验的结果

| 批号 | 因素 | 靶剂量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 |
| 1 | 吸收剂量/kGy | 2.0 | 4.2 | 6.0 |
| | 阳性数 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 吸收剂量/kGy | 2.1 | 4.0 | 6.1 |
| | 阳性数 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 吸收剂量/kGy | 2.1 | 4.2 | 6.1 |
| | 阳性数 | 1 | 0 | 0 |
| 注：吸收剂量是传递到产品上的最高剂量。 | | | | |

表 A.7 中各组剂量是各自辐照获得，并按照要求剂量±1.0 kGy 或±10%的较大值及较小值来控制。

表 A.7 涉及的数据的计算见表 A.8。

**表 A.8 步骤 2 的计算**

| 术语 | 值/kGy | 注释 |
|---|---|---|
| 批 1 ffp<br>批 2 ffp<br>批 3 ffp | 2.0<br>2.1<br>2.1 | 各个批次的 ffp 值是在增量剂量系列的 20 个样品的无菌测试中首次出现阴性时所对应的最高吸收剂量 |
| 中值 ffp | 2.1 | 在中值 ffp 下，批次 3 的无菌试验有最多的阳性数 |
| $A$ | 2.0 | 找出中值 ffp 的无菌试验的阳性数，并查表 1 确定 $A$ 值 |
| FFP | 0.1 | FFP 是 3 个批次的中值 ffp 减去 $A$。<br>比如，FFP＝2.1 kGy－2.0 kGy＝0.1 kGy |
| 批 $1d^*$<br>批 $2d^*$<br>批 $3d^*$ | 4.2<br>＃＃<br>4.2 | 见 6.3.3.1 和表 A.7。<br>无法确定批 2 的 $d^*$，因不满足 6.3.3.1 的要求 |

因为无法获得批 2 的额外样品，所以应抽取另外一批作为批 4 进行增量剂量实验。在本实例中，为避免再次重复验证试验，决定采用 5 个增量剂量（见表 A.9）。

**表 A.9 步骤 2 增量剂量实验的无菌试验的结果**

| 批次序号 | 因素 | 靶剂量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
| 4 | 吸收剂量/kGy | 2.1 | 4.1 | 6.0 | 8.2 | 10.6 |
| | 阳性数 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |

表 A.9 中各组剂量是各自辐照获得，并按照要求剂量±1.0 kGy 或±10％的较大值及较小值来控制。表 A.9 涉及数据的计算见表 A.10。

**表 A.10 步骤 2 的计算**

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| 批 1 ffp<br>批 3 ffp<br>批 4 ffp | 2.0 kGy<br>2.1 kGy<br>2.1 kGy | 各个批次的 ffp 值是在增量剂量系列的 20 个样品的无菌测试中首次出现阴性时所对应的最高吸收剂量 |
| 中值 ffp | 2.1 kGy | 在中值 ffp 下，批次 3 的无菌试验有最多的阳性数 |
| $A$ | 2.0 kGy | 找出中值 ffp 的无菌试验的阳性数，并查表 1 确定 $A$ 值 |
| FFP | 0.1 kGy | FFP 是 3 个批次的中值 ffp 减去 $A$。<br>比如，FFP＝2.1 kGy－2.0 kGy＝0.1 kGy |
| 批 $1d^*$<br>批 $3d^*$<br>批 $4d^*$ | 4.2 kGy<br>4.2 kGy<br>8.2 kGy | 见 6.3.3.1 和表 A.7 及表 A.9 |

表 A.10（续）

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| $D^*$ | 4.2 kGy | $D^*$ 是 3 个批的 $d^*$ 值的中值 |
| $CD^*$ 批 | 批 1 或批 3 | $CD^*$ 批是当 $d^* = D^*$ 的批次 |

### A.4.2 步骤 3：验证剂量实验

验证剂量实验的结果，见表 A.11。

表 A.11 步骤 3 验证剂量实验的结果

| 术语 | 值 | 注释 |
|---|---|---|
| $D^*$ | 4.2 kGy | 从步骤 2 实验中获取值 |
| $DD^*$ | 4.5 kGy | $DD^*$ 是步骤 3 实验中产品吸收的实际剂量 |
| $CD^*$ | 2 | $CD^*$ 是步骤 3 实验中 100 个样品的无菌测试出现的阳性数 |
| FNP | 4.5 kGy | 因为 $CD^*$ 低于两个阳性数，FNP=$DD^*$（kGy） |

### A.4.3 步骤 5：计算灭菌剂量

表 A.8、表 A.10、表 A.11 中给出的 FFP，FNP，$DD^*$ 和 $CD^*$ 用于计算 $DS$ kGy 和 $D^{**}$（kGy）：

$$DS = 2.0 + 0.2(\mathrm{FNP} - \mathrm{FFP})$$

$$2.0 + 0.2 \times (4.5\ \mathrm{kGy} - 0.1\ \mathrm{kGy}) = 2.88\ \mathrm{kGy}$$

以及

$$D^{**} = DD^* + [\lg(CD^*)](DS)$$

$$4.5\ \mathrm{kGy} + [\lg(2)] \times 2.88\ \mathrm{kGy} = 5.37\ \mathrm{kGy}$$

根据表 A.8、表 A.10、表 A.11 中的数据得出的 $DS$ = 2.88 kGy 且 $D^{**}$ = 5.367 0 kGy，计算灭菌剂量：

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

$$5.367\ 0\ \mathrm{kGy} + [-\lg(10^{-6}) - 2] \times 2.88\ \mathrm{kGy} = 16.89\ \mathrm{kGy}$$

当 SAL=$10^{-6}$时，灭菌剂量为 16.9 kGy。

## 参 考 文 献

[1] Association for the Advancement of Medical Instrumentation.Process control guidelines for gamma radiation sterilization of medical devices.AAMI RS:1984.Arlington (VA): AAMI,1984.

[2] Association for the Advancement of Medical Instrumentation.AAMI RS Guideline for gamma radiation sterilization,2nd ed.ANSI/AAMI ST32:1991.Arlington (VA),AAMI,1991.

[3] 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

[4] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语

[5] GB/T 19973.1—2015 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的测定

[6] 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

[7] Baker TF,Ronholdt CJ,and Bogdansky S.Validating a low dose gamma irradiation process for sterilizing allografts using ISO 11137 Method 2B.Cell and Tissue Banking,6(4):271-275,2005

[8] Davis KW,Strawderman WE,Masefield J,and Whitby JL.DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices.In Gaughran ERL and Morrissey RF (eds),Sterilization of medical products,vol.2.Montreal (ON): Multiscience Publications,1981;34-102

[9] Davis KW,Strawderman WE,and Whitby,JL.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,57:31-50,1984

[10] Tallentire A.Aspects of microbiological control of radiation sterilization.J Rad Ster,1:85-103,1973

[11] Tallentire A,Dwyer J,and Ley FJ.Microbiological quality control of sterilized products: Evaluation of a model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment.J Applied Microbiology,34(3):521-534,1971

[12] Tallentire A and Khan AA.The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance.In Gaughran ERL and Goudie AJ.(eds.),Sterilization by ionizing radiation,vol.2.Montreal (ON): Multiscience Publications,1978;65-80

中华人民共和国医药
行业标准
**医疗器械辐射灭菌**
**剂量设定的方法**
YY/T 1607—2018
*
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 36 千字
2018年7月第一版 2018年7月第一次印刷
*
书号:155066·2-33207 定价 29.00 元

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

YY/T 1607-2018