ICS 11.080.01
C 47

1439

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1608—2018

医疗器械辐射灭菌 验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方法

Radiation sterilization of medical device—Sampling method for verification dose experiments and sterilization dose audits

2018-06-26 发布　　2019-07-01 实施

国家药品监督管理局　发布

刮涂层 查真伪

目　　次

前言 …… Ⅰ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 1
4　验证剂量实验和灭菌剂量建立/剂量审核的样本量 …… 2
附录A（规范性附录）　执行抽样方案和抽样计划的样本量 …… 10
参考文献 …… 11

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:刘智伟、陈强、黄德球、谢春元、章定严、徐海英、高扬、樊翔、李伟明。

医疗器械辐射灭菌
验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方法

1 范围

本标准规定了GB 18280.2—2015中灭菌剂量选择和审核的一种改进方法，该方法在确保产品达到预期无菌保证水平的同时，可以减少要求的产品单元数量，并阐述了验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方案。

本标准适用于GB 18280.2—2015中灭菌剂量选择和审核在确保产品达到预期无菌保证水平时的抽样。

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)

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 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)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

增加剂量 augmentation

根据灭菌剂量审核的结果而采取的增加灭菌剂量的措施。

3.2

生物负载 bioburden

产品和/或无菌屏障系统表面和/或内部存活微生物的总数。

3.3

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。

3.4

产品单元 product unit

在一个初级包装内的单个医疗器械、产品集合或组件。

3.5

抽样方案　sampling plan

样本量和批接收准则的组合。

3.6

抽样计划　sampling scheme

抽样方案和从一个抽样方案改变到另一抽样方案的规则的组合。

3.7

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。

3.8

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　验证剂量实验和灭菌剂量建立/剂量审核的样本量

4.1　总则

4.1.1　本标准条款提供的样本量可以取代如下活动中使用的样本量：

a)　GB 18280.2—2015 中第 7 章的方法 1 中的验证剂量实验；

b)　GB 18280.2—2015 中第 7 章和第 8 章的方法 1 和方法 2 中的灭菌剂量审核活动。

4.1.2　在 GB 18280.2—2015 的方法 1 和方法 2 中，为了提供一个 10^{-2} 的无菌保证水平，100 个产品单元的样本量用于验证剂量实验和灭菌剂量审核。通常，大多数实验室连续测试 100 个产品单元，可以降低假阳性的发生。采用 100 个产品单元的样本量对于执行验证剂量实验和灭菌剂量审核仍是合适的。

4.1.3　除了在 GB 18280.2—2015 中描述的抽样方案之外，还有些抽样方案提供了检测微生物种群的数量和/或抗力增加的等同能力。这些抽样方案的样本量和接受准则与 GB 18280.2—2015 中描述的不同。

注：Phillips、Taylor、Sargent 和 Hansen 等人对抽样方案进行了统计分析，其分析结果已公布，这些结果是本标准描述的方法基础。

4.1.4　在 GB 18280.2—2015 的抽样方案中，单独评估每个样本导出的结果。GB 18280.2—2015 的灭菌剂量审核抽样方案不是典型的统计二次抽样方案。在典型的统计二次抽样方案中，当获得第二个样本时，其阳性结果会被相加。当获得第二个样本时，本标准所有抽样方案都将采用两次样本结果之和。

4.2　产品的选择与测试

选择产品单元进行测试的方法应按照 GB 18280.2—2015 中第 5 章。

4.3　验证剂量实验和灭菌剂量审核的程序

4.3.1　总则

4.3.1.1　验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方法程序，在下面标题的条款中描述：

a)　GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验的抽样方案(4.3.2)；

b)　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 1(4.3.3.2)；

c)　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 2(4.3.3.3)；

d)　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 3(4.3.3.4)；

e) GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样计划(4.3.4)。

这些抽样方案和抽样计划的概要在附录 A 的表 A.1 中。

4.3.1.2 用于验证剂量实验和灭菌剂量审核中抽样方案程序的选择应形成文件。抽样方案程序的选择,应考虑以下情况:

a) 灭菌剂量审核的历史数据;

b) 产品单元的成本;

c) 产品单元的可用性;

d) 试验成本。

对特定产品选择合适的抽样方案或抽样计划,GB 18280.1—2015 以及在《Reducing Sample Sizes of AAMI Gamma Radiation Sterilization Verification Experiments and Dose Audits》给出了指导。《Alternative Sample Sizes for Verification Dose Experiment and Dose Audits》给出了抽样方法的额外指导。

4.3.1.3 一旦启用抽样方案,制造商应该完成所选择的抽样方案程序。如果制造商决定从一个抽样方案程序切换到另外一个时,在程序实施之前,新选择的抽样方案应形成文件。

4.3.2 GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验的抽样方案

4.3.2.1 为了进行实验,从单个产品批次中选择 52 个产品单元或者产品份额。

4.3.2.2 在 GB 18280.2—2015 中 7.2.5 步骤 4 进行的试验中,52 个产品单元应从 GB 18280.2—2015 中 7.2.3 步骤 2 确定生物负载的任一批次中选取,或者从能代表正常生产条件下制造的第 4 个批次中选取。选择的产品单元确能典型代表日常需要灭菌产品的生物负载。在选择验证剂量实验的批次时应考虑生物负载可能会随时间发生的变化。

4.3.2.3 以验证剂量辐照产品单元或者产品份额,验证剂量取自使用 GB 18280.2—2015 方法确定的剂量。没有对生物负载进行评估,验证剂量实验无效。

4.3.2.4 确定吸收剂量。如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量 10%以上,应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90%,可以重做验证剂量实验。如果这个平均值小于验证剂量的 90%且在无菌试验中观察到可接受的结果(见 4.3.2.6),验证实验不需要重做。

4.3.2.5 对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验。无菌试验应按照 GB 18280.2—2015 中 5.4.1 及 GB/T 19973.2—2005 执行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.2.6 结果解释如下:

a) 如果 52 个产品的无菌试验结果均未出现阳性,接受统计验证并继续按照 GB 18280.2—2015 中 7.2.7 建立灭菌剂量。

b) 如果无菌试验结果出现 1 个或者 2 个阳性,需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中再次选择 52 个产品单元或产品份额。以验证剂量辐照产品单元或者产品份额,验证剂量取自使用 GB 18280.2—2015 方法确定的剂量。对辐照过的产品单元进行无菌试验并记录下无菌试验结果的阳性数量。对第 1 次和第 2 次的共 104 个无菌试验中出现的阳性数量相加。如果从 104 个无菌试验中获得的阳性数量不超过 2 个,统计验证是可接受的。如果从 104 个无菌试验中获得的阳性数量超过 2 个,统计验证是不可接受的。如果生物负载实验的结果被归因于生物负载检测不正确、在生物负载确定时未使用校正因子、无菌试验操作不正确或实施验证剂量不正确,在实施了纠正措施后,可以重做验证剂量实验。如果该结果不能归因于上述原因,此剂量设定方法无效,应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

c) 如果 52 个产品的无菌试验结果的阳性数量超过 2 个,并且该结果不能归因于生物负载检测不正确、在生物负载确定时未使用校正因子、无菌试验操作不正确或实施验证剂量不正确,此剂量设定方法无效,不允许重复试验,应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

表 1　GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验的抽样方案

抽样方案(AQL=0.83%&LTPD=5.49%)		
以验证剂量辐照 52 个产品单元或者产品份额,并分别进行无菌试验		
接受准则	无菌试验阳性数量	处理方式
	0	统计验证可接受
	1～2	需进行额外测试,按额外测试方法实施
	≥3	此剂量设定方法无效,应使用另外的建立灭菌剂量的方法
额外测试	以验证剂量辐照 52 个产品单元或者产品份额,并进行无菌试验。这些产品单元或者产品份额需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择。用于试验的产品单元的总数是 104(初始 52 个和额外 52 个的无菌试验阳性数量相加)	
接受准则	无菌试验阳性数量	处理方式
	≤2	统计验证可接受
	≥3	此剂量设定方法无效,应使用另外的建立灭菌剂量的方法

4.3.3　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案

4.3.3.1　总则

定期进行灭菌剂量审核再次证实灭菌剂量有效(参见 GB 18280.2—2015 中第 10 章)。4.3.3.2、4.3.3.3 和 4.3.3.4 详述了 3 种灭菌剂量审核程序。抽样方案的概要见表 2、表 3 和表 4。

4.3.3.2　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 1

4.3.3.2.1　如果验证剂量在上一次灭菌剂量审核中调整过,需使用调整后的验证剂量。

4.3.3.2.2　需从单个批次中选择 60 个产品单元或者产品份额进行灭菌剂量审核。

4.3.3.2.3　需采用与初始剂量设定活动中相同的样品份额(SIP)和生物负载试验方法,确定 10 个产品单元或者产品份额的每个的生物负载。

4.3.3.2.4　使用相同的 SIP,以初始剂量设定活动中建立的验证剂量[(对于方法 2,D^{**}(kGy)]辐照剩余的 50 个产品单元或产品份额。

4.3.3.2.5　如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量(或 D^{**})10%以上,应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量(或 D^{**})的 90%,可以重做灭菌剂量审核。如果这个平均值小于验证剂量的 90%且在无菌试验中观察到可接受的结果(见 4.3.3.2.7),灭菌剂量审核不需要重做。

4.3.3.2.6　对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验。无菌试验应该使用初始剂量设定活动中采用的培养基和培养条件。记录无菌试验阳性数量。

4.3.3.2.7　结果解释如下:

a)　如果没有阳性,灭菌剂量是可接受的。无需采取任何措施。

b)　如果无菌试验阳性数为 1 个、2 个或者 3 个,灭菌剂量可能不接受,并应进行额外测试。需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中再次选择 100 个产品单元或产品份额。以辐照

初始 50 个产品单元所用的验证剂量，辐照该 100 个产品单元或者产品份额。对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验，记录无菌试验阳性数量。将第 1 次和第 2 次的共 150 个无菌试验中出现的阳性数量相加。如果从 150 个无菌试验中获得的阳性数量不超过 4 个，灭菌剂量是可接受的，不需采取进一步措施。如果从 150 个无菌试验中获得的阳性数量超过 4 个，灭菌剂量是不可接受的，并应重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量。

c) 如果初始的 50 个产品的无菌试验结果的阳性数量为 4 或以上，由于生物负载的辐射抗力可能已经发生了变化，变化程度导致标准辐射抗力使用无效。在这种情况下，灭菌剂量不被接受，并应重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量。

表 2　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 1

抽样方案(AQL=1.36%&LTPD=5.73%)		
以验证剂量辐照 50 个产品单元或者产品份额，并分别进行无菌试验		
接受准则	无菌试验阳性数量	处理方式
	0	灭菌剂量可接受
	1～3	灭菌剂量可能不接受，需进行额外测试，按额外测试方法实施
	≥3	灭菌剂量不可接受，需要重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量
额外测试	以辐照初始 50 个产品单元所用的验证剂量，辐照另外 100 个产品单元或者产品份额并分别进行无菌试验。这些产品单元或者产品份额需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择。用于试验的产品单元的总数是 150(初始 50 个和额外 100 个的无菌试验阳性数量相加)	
接受准则	无菌试验阳性数量	处理方式
	≤4	灭菌剂量可接受
	≥5	灭菌剂量不被接受，需要重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量

4.3.3.3　GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 2

4.3.3.3.1　如果验证剂量在上一次灭菌剂量审核中调整过，需使用调整后的验证剂量。

4.3.3.3.2　需从单个批次中选择 80 个产品单元或者产品份额进行灭菌剂量审核。

4.3.3.3.3　需采用与初始剂量设定活动中相同的 SIP 和生物负载试验方法，确定 10 个产品单元或者产品份额的每个的生物负载。

4.3.3.3.4　使用相同的 SIP，以初始剂量设定活动中建立的验证剂量[对于方法 2，D^{**}(kGy)]辐照剩余的 70 个产品单元或产品份额。

4.3.3.3.5　如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量(或 D^{**})10%以上，应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量(或 D^{**})的 90%，可以重做灭菌剂量审核。如果这个平均值小于验证剂量的 90%且在无菌试验中观察到可接受的结果(见 4.3.3.3.7)，灭菌剂量审核不需要重做。

4.3.3.3.6　对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验。无菌试验应该使用初始剂量设定活动中采用的培养基和培养条件。记录无菌试验阳性数量。

4.3.3.3.7　结果解释如下：

a) 如果无菌试验阳性数不大于 1，灭菌剂量是可接受的。无需采取任何措施。

b) 如果无菌试验阳性数为 2 个、3 个、4 个或者 5 个，灭菌剂量可能不接受，并应进行额外测试。需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中再次选择 130 个产品单元或产品份额。以辐照初始 70 个产品单元所用的验证剂量，辐照该 130 个产品单元或者产品份额。对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验，记录无菌试验阳性数量。将第 1 次和第 2 次的共 200 个无菌试验中出现的阳性数量相加。如果从 200 个无菌试验中获得的阳性数量不超过 5 个，灭菌剂量是可接受的，不需采取进一步措施。如果从 200 个无菌试验中获得的阳性数量超过 5 个，灭菌剂量是不可接受的，并应重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量。

c) 如果初始的 70 个产品的无菌试验结果的阳性数量为 6 或以上，由于生物负载的辐射抗力可能已经发生了变化，变化程度导致标准辐射抗力使用无效。在这种情况下，灭菌剂量是不可接受的，并应重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量。

表 3 GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 2

<table>
<tr><td colspan="3">抽样方案(AQL=1.43%&LTPD=5.69%)</td></tr>
<tr><td colspan="3">以验证剂量辐照 70 个产品单元或者产品份额，并分别进行无菌试验</td></tr>
<tr><td rowspan="4">接受准则</td><td>无菌试验
阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>≤1</td><td>灭菌剂量可接受</td></tr>
<tr><td>2～5</td><td>灭菌剂量可能不接受，需进行额外测试，按额外测试方法实施</td></tr>
<tr><td>≥6</td><td>灭菌剂量不可接受，需要重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量</td></tr>
<tr><td>额外测试</td><td colspan="2">以辐照初始 70 个产品单元所用的验证剂量，辐照另外 130 个产品单元或者产品份额并分别进行无菌试验。这些产品单元或者产品份额需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择。用于试验的产品单元的总数是 200(初始 70 个和额外 130 个的无菌试验阳性数量相加)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">接受准则</td><td>无菌试验
阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>≤5</td><td>灭菌剂量可接受</td></tr>
<tr><td>≥6</td><td>灭菌剂量不可接受，需要重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量</td></tr>
</table>

4.3.3.4 GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案 3

4.3.3.4.1 如果验证剂量在上一次灭菌剂量审核中调整过，需使用调整后的验证剂量。

4.3.3.4.2 需从单个批次中选择 150 个产品单元或者产品份额进行灭菌剂量审核。

4.3.3.4.3 需采用与初始剂量设定活动中相同的 SIP 和生物负载试验方法，确定 10 个产品单元或者产品份额的每个的生物负载。

4.3.3.4.4 使用相同的 SIP，以初始剂量设定活动中建立的验证剂量[对于方法 2，D^{**}(kGy)]辐照剩余的 140 个产品单元或产品份额。

4.3.3.4.5 如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量(或 D^{**})10%以上，应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量(或 D^{**})的 90%，可以重做灭菌剂量审核。如果这个平均值小于验证剂量的 90%且在无菌试验中观察到可接受的结果(见 4.3.3.4.7)，灭菌剂量审核不需要重做。

4.3.3.4.6 对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验。无菌试验应该使用初始剂量设定活动中采用的培养基和培养条件。记录无菌试验阳性数量。

4.3.3.4.7 结果解释如下：

a) 如果无菌试验阳性数不大于4，灭菌剂量是可接受的。无需采取任何措施。

b) 如果初始的140个产品的无菌试验结果的阳性数量大于等于5，由于生物负载的辐射抗力可能已经发生了变化，变化程度导致标准辐射抗力使用无效。在这种情况下，灭菌剂量是不可接受的，并应重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量。

表4 GB 18280.2—2015 方法1或方法2中灭菌剂量审核的抽样方案3

抽样方案(AQL=1.42%&LTPD=5.63%)		
以验证剂量辐照140个产品单元或者产品份额，并分别进行无菌试验		
接受准则	无菌试验阳性数量	处理方式
	≤4	灭菌剂量可接受
	≥5	灭菌剂量不可接受，需要重新建立，不能对灭菌剂量进行增加剂量
注：本抽样方案是单次抽样方案，适用于测试用的产品单元价格相对便宜的情况。在剂量审核不失败的情况下，增加样本量允许更多的阳性结果。		

4.3.4 GB 18280.2—2015 方法1中验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样计划

4.3.4.1 总则

4.3.4.1.1 GB 18280.2—2015中第7章描述了验证剂量实验方法1的执行程序，GB 18280.2—2015中第10章描述了灭菌剂量审核的执行程序。两个程序集合称为抽样计划。4.3.4.2和4.3.4.3详细介绍了本抽样计划。本抽样计划的概要见表5和表6。

4.3.4.1.2 本抽样计划采用了一种称为快速转换方法(QSS)的统计方法。QSS首先使用加严检验(例如：验证剂量实验)。如果加严检验通过，可以使用放宽检验(例如：灭菌剂量审核)。

4.3.4.1.3 在首次使用快速转换方法(QSS)时，上一次方法1使用100个产品单元进行的验证剂量实验就可以满足加严检验的要求，放宽检验计划(见表6)可以用于随后的季度灭菌剂量审核。但是，在使用QSS后，当发生剂量审核失败要求切换回加严检验时，应执行加严抽样方案(见表5)，而不允许切换回100个产品单元的加严抽样方案。

4.3.4.2 验证剂量实验的抽样方案(加严检验)

4.3.4.2.1 从单一批次中，选择60个产品单元或产品份额进行试验。

4.3.4.2.2 在GB 18280.2—2015中7.2.5步骤4进行的试验中，60个产品单元可以从GB 18280.2—2015中7.2.3步骤2确定生物负载的任一批次中选取，或者从能代表正常生产条件下制造的第4个批次中选取。选择的产品单元确能典型代表日常需要灭菌产品的生物负载。在选择验证剂量实验的批次时应考虑生物负载可能会随时间发生的变化。

4.3.4.2.3 以验证剂量辐照产品单元或者产品份额，验证剂量取自使用GB 18280.2—2015方法确定的剂量。没有对生物负载进行评估，验证剂量实验无效。

4.3.4.2.4 如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量10%以上，应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的90%，可以重做验证剂量实验。如果这个平均值小于验证剂量的90%且在无菌试验中观察到可接受的结果(见4.3.4.2.6)，验证实验不需要重做。

4.3.4.2.5 对已辐照的产品单元或者产品份额进行无菌试验。无菌试验应按照 GB 18280.2—2015 中 5.4.1 及 GB/T 19973.2—2005 标准执行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.4.2.6 结果解释如下：

a) 如果 60 个产品的无菌试验结果均未出现阳性，接受统计验证并继续按照 GB 18280.2—2015 中 7.2.7 步骤 6 建立灭菌剂量。同时允许在对灭菌剂量审核时转换到放宽检验。

b) 如果无菌试验阳性数量为 1 个或 2 个，这种剂量设定方法可能不适用并应进行额外测试。从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中再次选择 60 个产品单元或产品份额。以最初设定的验证剂量辐照产品单元或者产品份额。对辐照过的产品单元进行无菌试验并记录下无菌试验阳性数量。将第 1 次和第 2 次的共 120 个无菌试验中出现的阳性数量相加。如果从 120 个无菌试验中获得的阳性数量不超过 2 个，统计验证是可接受的，同时允许转换到放宽检验（例如：灭菌剂量审核）。如果从 120 个无菌试验中获得的阳性数量超过 2 个，且该结果归因于生物负载检测不正确、在生物负载确定时未使用校正因子、无菌试验操作不正确或实施验证剂量不正确，在实施了纠正措施后，可以重做验证剂量实验。如果该结果不能归因于上述原因，此剂量设定方法无效，应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

c) 如果最初的 60 个产品的无菌试验结果的阳性数量为 3 个或以上，并且该结果归因于生物负载检测操作不正确、生物负载确定时未使用校正因子、无菌试验操作不正确或验证剂量实施不正确，在完成了纠正措施之后可以重新进行验证剂量实验。如果该结果不能归因于上述原因，此剂量设定方法无效，应使用另外的方法建立灭菌剂量。

表 5 验证剂量实验的抽样方案（加严检验）

<table>
<tr><td colspan="3">抽样方案（AQL=0.72%&LTPD=4.77%）</td></tr>
<tr><td colspan="3">以验证剂量辐照 60 个产品单元或者产品份额，并分别进行无菌试验</td></tr>
<tr><td rowspan="4">接受准则</td><td>无菌试验阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>0</td><td>灭菌剂量可接受，并允许在对灭菌剂量审核时转换到放宽检验</td></tr>
<tr><td>1～2</td><td>灭菌剂量可能不接受，需进行额外测试，按额外测试方法实施</td></tr>
<tr><td>≥3</td><td>此剂量设定方法无效，应使用另外的建立灭菌剂量的方法</td></tr>
<tr><td>额外测试</td><td colspan="2">以验证剂量辐照 60 个产品单元或者产品份额，并进行无菌试验。这些产品单元或者产品份额需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择。用于试验的产品单元的总数是 120（初始 60 个和额外 60 个的无菌试验阳性数量相加）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">接受准则</td><td>无菌试验阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>≤2</td><td>灭菌剂量可接受，允许转换到放宽检验（例如：灭菌剂量审核）</td></tr>
<tr><td>≥3</td><td>此剂量设定方法无效，应使用另外建立灭菌剂量的方法</td></tr>
</table>

4.3.4.3 灭菌剂量审核的抽样方案（放宽检验）

4.3.4.3.1 如果验证剂量在上一次灭菌剂量审核中调整过，需使用调整后的验证剂量。

4.3.4.3.2 需从单个批次中选择 45 个产品单元或产品份额进行灭菌剂量审核。

4.3.4.3.3 需采用与初始剂量设定活动中相同的 SIP 和生物负载试验方法，确定 10 个产品单元或者产品份额的每个的生物负载。

4.3.4.3.4 使用相同的 SIP，以初始剂量设定活动中建立的验证剂量辐照剩余的 35 个产品单元或产品份额。

4.3.4.3.5 如果产品单元吸收的最大剂量超出验证剂量 10%以上，应重做验证剂量实验。如果产品单元吸收的最大剂量和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90%，可以重做灭菌剂量审核。如果这个平均值小于验证剂量的 90%且在无菌试验中观察到可接受的结果（见 4.3.4.3.7），灭菌剂量审核不需要重做。

4.3.4.3.6 对已辐照的产品单元或者产品份额分别进行无菌试验。无菌试验应按照 GB 18280.2—2015 中 5.4.1 及 GB/T 19973.2—2005 标准执行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.4.3.7 结果解释如下：

a) 如果无菌试验没有阳性，灭菌剂量是可接受的。无需采取任何措施。

b) 如果无菌试验阳性数量为 1 个、2 个或 3 个，灭菌剂量可能不接受，并应进行额外测试。从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择 110 个产品单元或产品份额。以最初 35 个产品单元设定的验证剂量辐照产品单元或者产品份额。对辐照过的产品单元进行无菌试验并记录下无菌试验阳性数量。将第 1 次和第 2 次的共 145 个无菌试验中出现的阳性数量相加。如果从 145 个无菌试验中获得的阳性数量不超过 4 个，灭菌剂量是可接受的，不需采取进一步措施。如果从 145 个无菌试验中获得的阳性数量超过 4 个，灭菌剂量是不可接受的，并应重新建立（例如：替代方法或加严检验），不能对灭菌剂量进行增加剂量。

c) 如果初始的 35 个产品的无菌试验结果的阳性数量为 4 或以上，由于生物负载的辐射抗力可能已经发生了变化，变化程度导致标准辐射抗力使用无效。在这种情况下，灭菌剂量是不可接受的，灭菌剂量需要重新建立（例如：使用替代方法或加严检验方法），不能对灭菌剂量进行增加剂量。

表 6 灭菌剂量审核的抽样方案（放宽检验）

<table>
<tr><td colspan="3">抽样方案（AQL=1.47%&LTPD=6.85%）</td></tr>
<tr><td colspan="3">以验证剂量辐照 35 个产品单元或者产品份额，并分别进行无菌试验</td></tr>
<tr><td rowspan="4">接受准则</td><td>无菌试验
阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>0</td><td>灭菌剂量可接受</td></tr>
<tr><td>1～3</td><td>灭菌剂量可能不接受，需进行额外测试，按额外测试方法实施</td></tr>
<tr><td>≥4</td><td>灭菌剂量不可接受，需要重新建立（例如：使用替代方法或加严检验方法），不能对灭菌剂量进行增加剂量</td></tr>
<tr><td>额外测试</td><td colspan="2">以初始 35 个产品单元设定的验证剂量辐照 110 个产品单元或者产品份额，并进行无菌试验。这些产品单元或者产品份额需要从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择。用于试验的产品单元的总数是 145（初始 35 个和额外 110 个的无菌试验阳性数量相加）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">接受准则</td><td>无菌试验
阳性数量</td><td>处理方式</td></tr>
<tr><td>≤4</td><td>灭菌剂量可接受</td></tr>
<tr><td>≥5</td><td>灭菌剂量不可接受，需要重新建立（例如：使用替代方法或加严检验方法），不能对灭菌剂量进行增加剂量</td></tr>
</table>

附 录 A
（规范性附录）
执行抽样方案和抽样计划的样本量

表 A.1 执行抽样方案和抽样计划的样本量

适用范围	参考条款	初次测试产品单元数	接受准则	要求的额外测试数	第二次测试产品单元数	接受准则（结果总和）
GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验的抽样方案	4.3.2.3（表 1）	52	0	1～2	52	≤2
GB 18280.2—2015 方法 1 或方法 2 中灭菌剂量审核的抽样方案	4.3.3.2（表 2）	50	0	1～3	100	≤4
	4.3.3.3（表 3）	70	≤1	2～5	130	≤5
	4.3.3.4（表 4）	140	≤4	*N/A*	*N/A*	*N/A*
GB 18280.2—2015 方法 1 中验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样计划	4.3.4.2（表 5）	60	0	1～2	60	≤2
	4.3.4.3（表 6）	35	0	1～3	110	≤4

参 考 文 献

[1] 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

[2] 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

[3] YY/T 0287—2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

[4] ISO 2859-1:1999, Sampling procedures for inspection by attributes—Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection

[5] Hansen JM and Whitby JL. Gamma Radiation Sterilization Practice in the U.S. Device Industry. Medical Device and Diagnostic Ind., July 1994, pp.96-108

[6] Phillips GW, Taylor WA, Sargent HE, and Hansen JM. Reducing Sample Sizes of AAMI Gamma Radiation Sterilization Verification Experiments and Dose Audits. Qual. Eng., 8:3, 1996, pp. 489-496

[7] Taylor WA. Guide to Acceptance Sampling, Taylor Enterprises, Inc., Lake Villa, Illinois. 1992

[8] Taylor WA. Quick Switching Systems, J. Qual. Technol., 1994

[9] Taylor WA and Hansen JM. Alternative Sample Sizes for Verification Dose Experiment and Dose Audits, Radiation Phys. Chem., 54, 1999, pp.65-75

中华人民共和国医药
行业标准
医疗器械辐射灭菌
验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样方法
YY/T 1608—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 字数 24 千字
2018年7月第一版 2018年7月第一次印刷
*
书号:155066·2-33208 定价 24.00 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 1608-2018