



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

医疗器械辐射灭菌 验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样计划

Sterilization of health care products—Radiation sterilization—Alternative sampling
plans for verification dose experiments and sterilization dose audits

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

（征求意见稿）

（本稿完成日期：2015-5-7）

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家食品药品监督管理总局

发 布

目 次

前言..... II

引言..... III

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） 执行抽样计划和抽样方案的样本量..... 12

参考文献..... 13

前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

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

本标准的附录A为规范性附录。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

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：

本标准主要起草人：

本标准于201X年首次发布。

引 言

本标准需要结合GB 18280系列标准一起使用。这一系列标准包含主要内容之一是应用在医疗器械产品灭菌剂量的选择和常规审核，以及为了达到无菌保证水平(SAL)所需的产品单元的数量。原始制造商希望减少这个数量。

在本标准的指导下，原始制造商可以通过抽样方案减少建立和保持灭菌剂量而使用的产品单元的数量。本标准给出的抽样计划，其用于测试的产品数量，虽然与GB 18280.2-XXXX的方法1和方法2描述的100个产品单元的样本大小的抽样方法中不同，但二者在统计学意义上相同。然而，当使用本方法时，如果出现剂量审核失败，本标准没有规定灭菌剂量增加的条款。在这种情况下，灭菌剂量需要重新建立或者使用另一种确认方法。

医疗器械辐射灭菌 验证剂量实验和灭菌剂量审核的抽样计划

1 范围

本标准规定了灭菌剂量选择和审核的一种方法，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的数量。这种方法阐述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-XXXX验证剂量实验和灭菌剂量审核的样本抽样计划。

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-XXXX 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量（ISO 11137-2:2006 Sterilization of health care products -Radiation-Part 2: Establishing the sterilization dose , IDT）

GB/T 19973.2-2005 医疗器械灭菌 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 Sterilization of Medical Devices-Microbiological Methods - Part 2: Tests of Sterility Performed in the Validation of a Sterilization Process, IDT）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

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

医疗器械，在初始包装内的产品或组件的集合。

3.5 抽样计划 sampling plan

使用的样本量及其相应的接受标准。

3.6 抽样方案 sampling scheme

遵循相互间转换规则的系列抽样计划。

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 $SAL \geq 10^{-2}$ 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-XXXX 条款7 方法1中的验证剂量实验；
- b) GB 18280.2-XXXX 条款7和条款8 方法1和方法2中的灭菌剂量审核活动。

4.1.2 在方法1和方法2（GB 18280.2）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，大多数实验室持续一致测试100个产品单元，可以降低假阳性的发生。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中描述的抽样计划之外，还有些抽样计划提供了检测微生物种群的数量和/或抗力增加的等同能力。这些抽样计划的样本量和接受标准与GB 18280.2中描述的不同。对抽样计划进行了统计分析，其分析结果已由Phillips, Taylor, Sargent 和 Hansen 等人公布出来了。这些结果是本标准描述的方法的基础。

4.1.4 在GB 18280.2的抽样计划中，单独评估每个样品的结果。GB 18280.2的灭菌剂量审核抽样计划不是典型的统计二次抽样计划。在典型的统计二次抽样计划中，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，本标准所有抽样计划都将采用两次样本结果之和。

4.2 产品的选择与测试

4.2.1 选择产品单元进行测试的方法应按照GB 18280.2中条款5。

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计划程序，在下面标题的条款中描述：

- a) 方法1：验证剂量实验（表1）的抽样计划（4.3.2）
- b) 方法1或方法2：灭菌剂量审核（表2）的抽样计划1（4.3.3.2）
- c) 方法1或方法2：灭菌剂量审核（表3）的抽样计划2（4.3.3.3）
- d) 方法1或方法2：灭菌剂量审核（表4）的抽样计划3（4.3.3.4）
- e) 方法1：验证剂量实验和灭菌剂量审核（表5和表6）的抽样方案（4.3.4）

这些抽样计划的概要在附录的表A.1中。

4.3.1.2 在验证剂量实验和灭菌剂量审核中选择的抽样计划程序应形成文件。抽样计划程序的选择，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) 可用的产品单元数量, 和试验成本。

对特定产品选择合适的抽样计划或者抽样方案, GB 18280.1以及在《AAMI γ 辐射灭菌验证实验和剂量审核中减少样本量》给出了指导。《验证剂量实验和剂量审核的替代样本量》给出了抽样计划的额外指导。

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

4.3.2 方法 1: 验证剂量实验的抽样计划。

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 步骤 4 进行的试验中, 52 个产品单元应从 GB 18280.2 步骤 2 中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 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%, 可能需要重做验证剂量实验。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(见本标准 4.3.2.6 条款), 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。无菌试验应该按照 GB 18280.2 中条款 5.4.1 进行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.2.6 结果判定如下:

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 中条款 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 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, 统计验证是可以接受的。如果从 104 个无菌试验中获得的阳性数量超过 2 个, 统计验证是不可以接受的。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, 这个剂量设定方法无效, 不允许重复试验, 应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

表 1 方法 1：验证剂量实验的抽样计划

无菌试验阳性数量	抽样计划
	AQL=0.83%<PD=5.49%
	程序 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。
	接受标准 统计验证是可以接受的。
0	
1至2	需进行额外试验，按以下描述实施：
≥3	该剂量设定方法无效。应使用另外的建立灭菌剂量的方法。
	额外试验： 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。
	接受标准 初始52个和额外52个的无菌试验的阳性数量相加。
≤2	统计验证是可以接受的。
≥3	该剂量设定方法无效。应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

4.3.3 方法 1 或方法 2：灭菌剂量审核

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中10条款）。本标准4.3.3.2、4.3.3.3和4.3.3.4条款详述了3种灭菌剂量审核程序。抽样计划的概要见表2、表3和表4。

4.3.3.2 灭菌剂量审核的抽样计划 1（方法 1 或方法 2）

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 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**）的 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（见本标准条款 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 结果判定如下：

a) 如果没有阳性，灭菌剂量可以接受。不需采用任何措施。

b) 如果无菌试验阳性数为1个、2个或者3个，灭菌剂量可能不被接受，并应进行额外试验。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。对第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，灭菌剂量是可以接受的，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，灭菌剂量不可接受，且应重新建立灭菌剂量，不能实施增加灭菌剂量。

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性可能已经发生了变化，变化程度导致标准辐射抗性使用无效。在这种情况下，不能对产品进行增加剂量，灭菌剂量需要重新建立。

表 2 灭菌剂量审核（方法 1 或方法 2）的抽样计划 1

无菌试验阳性数量	抽样计划
	AQL=1.36%<PD=5.73%
	程序
	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。
	接受标准
0	灭菌剂量是可以接受的，无需采取措施。
1至3	灭菌剂量可能不被接受。需进行额外试验，按以下描述实施。
≥4	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。
	额外试验：
	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。
	接受标准
	初始50个和额外100个的无菌试验的阳性数量相加。
≤4	灭菌剂量是可以接受的，无需采取措施。
≥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 灭菌剂量审核的抽样计划 2（方法 1 或方法 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**）的 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（见本标准条款 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 结果判定如下：

a) 如果无菌试验阳性数不大于1，灭菌剂量可以接受。无需采取措施。

b) 如果无菌试验阳性数为2个、3个、4个或者5个，灭菌剂量可能不被接受，并应进行额外试验。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。对第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，灭菌剂量是可以接受的，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，灭菌剂量不可接受，且应重新建立灭菌剂量。

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，不能对产品进行增加剂量，灭菌剂量需要重新建立。

表 3 灭菌剂量审核（方法 1 或方法 2）的抽样计划 2

无菌试验阳性数量	抽样计划 AQL=1.43%<PD=5.69%
	程序 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。
	接受标准
≤1	灭菌剂量是可以接受的，无需采用措施。
2至5	灭菌剂量可能不被接受。需进行额外试验，按以下描述实施。
≥6	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。
	额外试验： 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。
	接受标准 初始70个和额外130个的无菌试验的阳性数量相加。
≤5	灭菌剂量是可以接受的，无需采取措施。
≥6	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。

4.3.3.4 灭菌剂量审核的抽样计划 3（方法 1 或方法 2）

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^{**} ）的 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（见本标准条款 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 结果判定如下：

a) 如果无菌试验阳性数不大于 4，灭菌剂量可以接受。无需采取措施。

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，不能对产品进行增加剂量，灭菌剂量需要重新建立。

表 4 灭菌剂量审核（方法 1 或方法 2）的抽样计划 3

无菌试验阳性数量	抽样计划
	AQL=1.42%<PD=5.63%
	程序 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。
	接受标准
≤4	灭菌剂量是可以接受的，无需采取措施。
≥5	灭菌剂量不被接受并且需要重新建立。不能对灭菌剂量进行增加剂量。

注：本抽样计划是单次抽样计划。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 方法 1：验证剂量实验和剂量建立/剂量审核的抽样方案

4.3.4.1 总则

4.3.4.1.1 GB 18280.2 中条款 7 描述了验证剂量实验方法 1 的执行程序, GB 18280.2 中条款 10 描述了灭菌剂量审核的执行程序。两个程序都可以认为是抽样方案。本标准 4.3.4.2 条款和 4.3.4.3 条款详细介绍了抽样方案。抽样方案的概要见表 5 和表 6。

4.3.4.1.2 本抽样方案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,必须执行加严抽样计划(见表 5),而不允许切换回 100 个产品单元的加严抽样计划。

4.3.4.2 方法 1 的抽样方案: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 步骤 4 进行的试验中,60 个产品单元可以从 GB 18280.2 步骤 2 中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 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的 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(见本标准 4.3.4.2.6 条款),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。无菌试验应该按照 GB 18280.2 中 5.4.1 条款所规定的 GB 19973.2 标准执行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.4.2.6 结果判定如下:

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 中条款 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试验。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。对第 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,统计验证是可以接受的,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 方法 1 的抽样方案:验证剂量实验的抽样计划（加严检验）

无菌试验阳性数量	抽样计划
	AQL=0. 72%<PD=4. 77%
	程序
	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。
	接受标准
0	灭菌剂量是可以接受的，并允许在对灭菌剂量审核时转换到放宽检验。
1至2	灭菌剂量可能不被接受。需进行额外试验，按以下描述实施。
≥3	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。
	额外试验：
	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。
	接受标准
	初始60个和额外60个的无菌试验的阳性数量相加。
≤2	灭菌剂量是可以接受的，允许转换到放宽检验（例如：灭菌剂量审核）。
≥3	该剂量设定方法无效。应使用另外的建立灭菌剂量的方法。

4.3.4.3 方法 1 的抽样方案：灭菌剂量审核的抽样计划（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（见本标准条款 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。无菌试验应该按照 GB 18280.2 中 条款 5.4.1 所规定的 GB 19973.2 标准执行。记录无菌试验阳性数量。

4.3.4.3.7 结果判断如下：

- a) 如果无菌试验没有阳性，灭菌剂量是可以接受的，不需采取措施。
- b) 如果无菌试验阳性数量为1个、2个或3个，灭菌剂量可能不被接受，并应进行额外试验。从先前试验产品的同一批次或者其随后批次中选择110个产品或份额。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。对第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，灭菌剂量是可以接受的，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，灭菌剂量是不可以接受的，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，不能对产品进行增加剂量，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）。

表 6 方法 1 的抽样方案:灭菌剂量审核的抽样计划（放宽检验）

无菌试验阳性数量	抽样计划
	AQL=1.47%<PD=6.85%
	程序
	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。
	接受标准
0	灭菌剂量是可以接受的，不需采取措施。
1至3	灭菌剂量可能不被接受。需进行额外试验，按以下描述实施。
≥4	灭菌剂量不被接受，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。
	额外试验：
	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。
	接受标准
≤4	初始35个和额外110个的无菌试验的阳性数量相加。
≥5	灭菌剂量是可以接受的，不需采取措施。
	灭菌剂量不被接受，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。

附 录 A
(规范性附录)
执行抽样计划和抽样方案的样本量

表 A.1 执行抽样计划和抽样方案的样本量

适用范围	参考条款	初次试验 产品单元数	接受标准	要求的额外 试验数	第二次试验 产品单元数	接受标准 (结果总和)
方法1验证 剂量实验	4.3.2.3 (表1)	52	0	1至2	52	≤ 2
方法1和方法2灭菌剂 量审核	4.3.3.2 (表2)	50	0	1至3	100	≤ 4
	4.3.3.3 (表3)	70	≤ 1	2至5	130	≤ 5
	4.3.3.4 (表4)	140	≤ 4	N/A	N/A	N/A
方法1抽样 方案，验证 剂量实验和 灭菌剂量审 核	4.3.4.2 (表5)	60	0	1至2	60	≤ 2
	4.3.4.3 (表6)	35	0	1至3	110	≤ 4

参 考 文 献

- [1] GB 18280.1-XXXX 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
- [2] GB/T 18280.3-XXXX 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南
- [3] GB 19973.1-2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的估计
- [4] YY/T 0287-2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Taylor WA. Guide to Acceptance Sampling, Taylor Enterprises, Inc., Lake Villa, Illinois. 1992.
- [9] Taylor WA. Quick Switching Systems, J. Qual. Technol., 1994.
- [10] Taylor WA and Hansen JM. Alternative sample sizes for verification dose experiment and dose audits, Radiation Phys. Chem., 54, 1999, pp. 65-75.