



辐射灭菌剂量设定

主讲人：丁晨



RADIATION

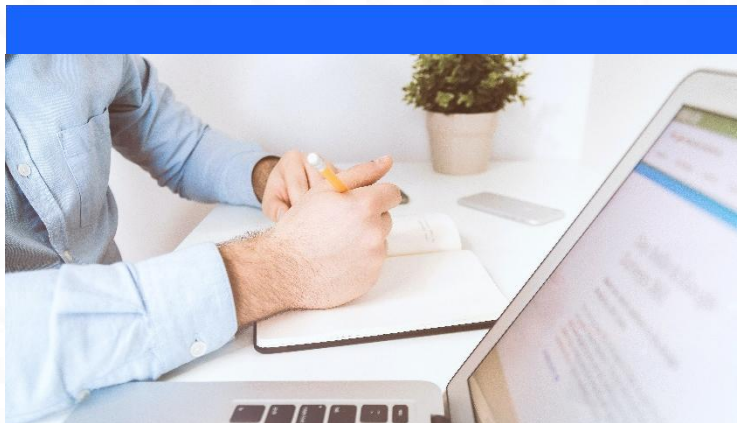


01

简介



RADIATION



01. 无菌保证水平-SAL

灭菌后单元产品上存在一个活微生物的概率

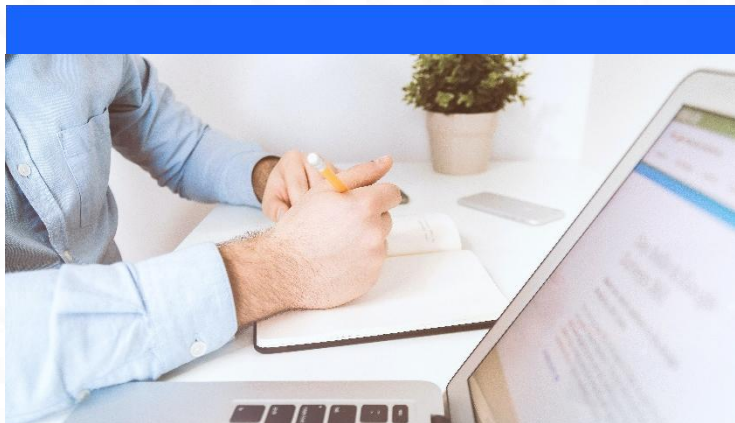
02. $VD_{\max}^{15}/VD_{\max}^{25}$

对于给定的生物负载的最大验证剂量，使用 15 kGy /25 kGy可以达到 10^{-6} SAL

03. 生物负载

一件产品和/或无菌屏障系统上和/或其中活微生物的总数





04. 灭菌剂量审核

证实已建立的灭菌剂量的适合性的活动

05. 验证剂量

在建立灭菌剂量中，能够达到预定 $SAL \geq 10^{-2}$ 的灭菌剂量

06. 无菌屏障系统

为了产品在使用时处于无菌状态而使用的防止微生物进入产品的最小包装





07. 样品份额 (SIP)

- 对于平均生物负载大于或等于 1.0 的产品，可行时，需检测一件完整的产品 (SIP 等于1.0)，如果使用完整的产品不可行时，可选用部分产品作为替代，选择的比例尽可能的大，以便进行实验室操作，尺寸要在实验室能够处理的范围内。
- 对于平均生物负载等于或小于 0.9 的产品，应检测一件完整的产品 (SIP 等于 1.0)。





电离辐射

辐照灭菌是利用电离辐射产生的电磁波杀死大多数物质上的微生物的一种有效方法



辐照灭菌



射线

- 用于灭菌的射线有电子束、X射线和 γ 射线等。
- 电子射线主要由电子加速器中获得，x-射线由x-射线发生器产生， γ -射线主要由放射性同位素获得。
- γ -射线的穿透力很强，电子射线的穿透力较弱。



放射线

常用的放射线同位素有 ^{60}Co 和 ^{137}Cs



02

辐射灭菌剂量设定

RADIATION

辐照剂量设定

GB 18280.2-2015/ISO 11137-2:2006

医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量

Sterilization of health care products - Radiation Part 2: Establishing the

- 方法 1: 利用生物负载信息设定剂量
- 方法 2: 从增量剂量试验中得到的阳性分数的信息确定外推因子的剂量设定方法
- 方法1和方法 2 及相关的剂量审核程序中使用的数据来源于自然状态下存在于产品上的微生物群体。方法基于微生物群体失活的概率模型。由于生物负载由不同微生物种组成，概率模型设定了每一种微生物的单独 D_{10} 值。在模型中，当用给定的剂量辐射后，一件产品中有一个残存微生物的概率是由辐照前产品中微生物初始的数量和 D_{10} 值决定的。方法包括用低于灭菌剂量辐射产品后，对产品做无菌试验。试验的结果用于预测达到预定的无菌保证水平所需要的剂量。

辐照剂量设定

GB 18280.2-2015/ISO 11137-2:2006

医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量

Sterilization of health care products - Radiation Part 2: Establishing the sterilization dose

- VD_{max} 方法一 25 kGy 或 15kGy 作为灭菌剂量的证实
- VD_{max} 基于剂量设定方法 1，因此具有较高的安全性。 VD_{max} 类似于剂量设定方法1，包括了用低于灭菌剂量的剂量辐射产品后，对产品作无菌检查。试验的结果用于证实 25 kGy/15 kGy 能够达到 10^{-6} 无菌保证水平。

辐照剂量设定-方法1

- 原理：基于通过试验验证生物负载的辐射抗力低于或等于微生物种群具有的标准抗力分布（SDR）的抗力。
- D_{10} 值：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。（注：在本部分中， D_{10} 值仅用于剂量，不用于时间）

辐照剂量设定-方法1

- 要对平均生物负载做确定。这个平均生物负载要达到 $SAL10^{-2}$ 所需要的剂量可以从表中读到。
- 这个剂量被设定为 **验证剂量**，是能够将具有 SDR 的微生物的数量减少到 $SAL10^{-2}$ 的剂量。将 100 件产品用选定的验证剂量辐照，逐个对每一件做无菌试验，如试验结果是 100 件产品中的阳性数不多于两个，再次查表，在此平均生物负载下找到达到所需的无菌保证水平的灭菌剂量。

辐照剂量设定-方法1

- 允许两个阳性发生的原理是基于以下假设：平均一个阳性左右的数量发生的概率服从泊松分布。
- 按照这个分布，0、1、2 个阳性发生的概率为 0.92。

表 4 SAL 为 10^{-2} , 100 件样品阳性发生的可能概率

| 阳性数量 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------|------|------|------|-----|-----|-----|------|-------|---------|
| 概率 % | 36.6 | 37.0 | 18.5 | 6.1 | 1.5 | 0.3 | 0.05 | 0.006 | 0.000 7 |

辐照剂量设定-方法1

- 平均生物负载不小于 1.0，多生产批产品使用方法 1 的程序
- 步骤 1: 选择 SAL 和取样
- 步骤 2: 确定平均生物负载
- 步骤 3: 获得验证剂量
- 步骤 4: 完成验证剂量实验
- 步骤 5: 结果的解释
- 步骤 6: 建立灭菌剂量

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 1: 选择 SAL 和取样
- 从 3 个独立的生产批中的每一批产品中至少选择 10 件产品单元。
- 预期使用的产品的 SAL

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 2:确定平均生物负载
 - 决定在生物负载确定中是否使用一个校正因子（使用方法 1确定剂量可以不使用这个校正因子,不使用这个校正因子,生物负载可能被低估。应用校正因子失败可能导致验证剂量失败的风险增加。）
 - 确定选定的每一件产品的生物负载并计算：
 - a) 三批中的每一批产品的平均生物负载(批平均)；
 - b) 所有选定产品的平均生物负载(总平均生物负载)。
- 注:生物负载通常根据单个产品确定,但当生物负载低时(例如 <1.0)，可以联合 10 件产品确定批的平均生物负载。
- 用总平均生物负载与三批平均生物负载比较，确定是否有一批产品生物负载的平均数大于总平均数的两倍或更多。

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 3: 获得验证剂量
- 根据以下数据中的一个，从表 中获得 SAL 10^{-2} 的剂量：
 - a) 如果一批或多批的平均值 $\geq 2 * \text{总平均生物负载}$ ，取最高批平均生物负载；
 - b) 如果批平均值 $< 2 * \text{总平均生物负载}$ ，取总平均生物负载。

如果表中没有给出要查的平均生物负载，使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值。

辐照剂量设定-方法1

□ 步骤 3: 获得验证剂量

表 5 已知标准抗力分布的微生物负载 ≥ 1.0 达到给定无菌保证水平(SAL)所需辐射剂量(kGy)

| 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | | 平均生物负载 | 无菌保证水平(SAL) | | | | |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} | | 10^{-2} | 10^{-3} | 10^{-4} | 10^{-5} | 10^{-6} |
| 1.0 | 3.0 | 5.2 | 8.0 | 11.0 | 14.2 | 5.0 | 4.5 | 7.1 | 10.0 | 13.2 | 16.6 |
| 1.5 | 3.3 | 5.7 | 8.5 | 11.5 | 14.8 | 5.5 | 4.6 | 7.2 | 10.2 | 13.4 | 16.7 |
| 2.0 | 3.6 | 6.0 | 8.8 | 11.9 | 15.2 | 6.0 | 4.7 | 7.3 | 10.3 | 13.5 | 16.9 |
| 2.5 | 3.8 | 6.3 | 9.1 | 12.2 | 15.6 | 6.5 | 4.8 | 7.4 | 10.4 | 13.6 | 17.0 |
| 3.0 | 4.0 | 6.5 | 9.4 | 12.5 | 15.8 | 7.0 | 4.8 | 7.5 | 10.5 | 13.7 | 17.1 |
| 3.5 | 4.1 | 6.7 | 9.6 | 12.7 | 16.1 | 7.5 | 4.9 | 7.6 | 10.6 | 13.8 | 17.2 |
| 4.0 | 4.3 | 6.8 | 9.7 | 12.9 | 16.2 | 8.0 | 5.0 | 7.7 | 10.7 | 13.9 | 17.3 |
| 4.5 | 4.4 | 7.0 | 9.9 | 13.1 | 16.4 | 8.5 | 5.1 | 7.8 | 10.8 | 14.0 | 17.4 |
| 1 000 000 | 21.2 | 24.9 | 28.6 | 32.5 | 36.3 | | | | | | |

在表中出现的高生物负载水平并不暗示其就是正常

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 4: 完成验证剂量实验
- 从一批产品中选择 100 件产品单元，这批是生物负载确定(步骤 2)产品中的一批或是在常规生产条件下生产出的产品批。
- 用验证剂量辐射产品，检测实施的验证剂量。
 - 如果产品接受的最大剂量超过验证剂量的 10%以上，验证剂量试验应重做。
 - 如果产品接受的最大和最小剂量的算术平均值小于验证剂量的 90%，验证剂量试验可重复。
 - 如果最大和最小剂量的算术平均值低于验证剂量的90%，且无菌试验的结果是可接受的，验证剂量试验不必重复。
- 逐个对每一件辐照产品做无菌试验并记录阳性数。

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 5: 结果的解释
- 100 件产品单元的无菌试验得到的阳性数不多于 2 件, 验证被接受。
- 如果无菌试验中阳性数多于 2 件, 验证不被接受。
 - 如果生物负载试验的结果被归因于实施了不正确的生物负载检测, 在计算生物负载时使用了不适用的校正因子、实施了不正确地无菌试验或不正确地传递了验证剂量, 在实施了纠正措施后, 验证剂量试验可以重复。
 - 如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除, 这个剂量设定方法无效, 换个建立灭菌剂量的方法。

辐照剂量设定-方法1

- 步骤 6: 建立灭菌剂
- 如果使用的是完整的产品且验证试验被接受，从表中用最近的大于或等于计算的平均生物负载和预先规定的 SAL 查到产品的灭菌剂量。
- 如果 SIP 小于 1.0 且验证试验被接受，用 SIP 生物负载除以 SIP 值，得到整个单元产品的生物负载，以便依据预先规定的 SAL 获得产品的灭菌剂量。

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

确定灭菌剂量(方法 1, SIP = 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|-----------|---|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-3} | 使用 SAL 10^{-3} 的实例 |
| SIP | 1.0 | 在生物负载确定和验证试验中选完整的产品为样品 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载 总平均 | 382 | 三批供试产品生物负载的批平均分别为 360、402 和 384, 生物负载的总平均为 382。没有一个批平均值高于总平均 382 的两倍, 因此, 382 被用作确定验证剂量 |

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

| | | |
|--------|----------|---|
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 9.7 kGy | 平均生物负载 382 在表 5 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 382 的生物负载 400 获得验证剂量 |
| 步骤 4 | | |
| 验证剂量试验 | 10.4 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即: ≤ 10.7 kGy) |
| 步骤 5 | | |
| 结果的解释 | 1 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即: < 10.7 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即: ≤ 2 个阳性),因此,接受验证剂量 |

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|----------|--|
| 步骤 6 | | |
| SAL 10^{-3} 的 灭菌剂量 | 12.9 kGy | 从表 5 ^a 中得到平均生物负载 382, SAL 10^{-3} 的灭菌剂量是 12.9 kGy |
| ^a 计算的平均生物负载 382 并没有列在表 5 中,使用了表中列出的最近的且大于 382 较大生物负载 400。 | | |

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

确定灭菌剂量(方法 1, SIP < 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-----------------|-----------|---|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 使用 SAL 10^{-6} 的实例 |
| SIP | 0.05 | 由于产品太大,不易于实施无菌试验,所以选择了 1/20 的份额做剂量设定 |
| 步骤 2 | | |
| SIP 生物负载 总平均 | 59 | 三批供试 SIP 生物负载的批平均分别为 50、62 和 65, SIP 生物负载的总平均为 59。85% 的产品的生物负载计数 > 2 CFU/SIP, 证明了 SIP 的适宜性。没有一个批平均值高于总平均的两倍, 因此, 59 被用作确定验证剂量 |

辐照剂量设定-方法1

步骤 3

| | | |
|------|---------|--|
| 验证剂量 | 7.3 kGy | 平均生物负载 59 在表 5 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 59 的生物负载 60 获得验证剂量 |
|------|---------|--|

步骤 4

| | | |
|------------|---------|---------------------------------------|
| 验证剂量 试验 | 7.7 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即: ≤ 8.0 kGy) |
|------------|---------|---------------------------------------|

步骤 5

| | | |
|-------|-------|--|
| 结果的解释 | 2 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即: < 8.0 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即: ≤ 2 个阳性),因此,接受验证剂量 |
|-------|-------|--|

步骤 6

| | | |
|-------------------------|----------|--|
| 完整产品的 平均生物负载 | 1 180 | 完整产品的平均生物负载计算: $59/0.05=1\ 180$ |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 25.2 kGy | 从表 5 ^a 中得到完整产品平均生物负载 1 180, SAL 10^{-6} 的灭菌剂量是 25.2 kGy |

^a 计算的平均生物负载 1 180 并没有列在表 5 中,使用了表中列出的最近的且大于 1 180 的较大生物负载 1 200。

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

确定灭菌剂量(方法 1, SIP = 1.0, 生物负载 < 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|------|-----------|----------------------|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10^{-6} | 使用 SAL 10^{-6} 的实例 |

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|---------|--|
| SIP | 1.0 | 生物负载值 <1.0 ,在生物负载测定和验证试验中选完整的产品为样品 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载 总平均 | 0.63 | 三批供试产品生物负载的批平均分别为 0.6、0.6 和 0.7,生物负载的总平均为0.63。 没有一个批平均值高于总平均的两倍,因此,0.63 被用作确定验证剂量 |
| 步骤 3 | | |
| 验证剂量 | 2.7 kGy | 平均生物负载 0.63 在表 6 中没有列出,用表中列出的最近的且大于 0.63 的生物负载 0.70 获得验证剂量 |
| 步骤 4 | | |
| 验证剂量 试验 | 2.6 kGy | 产品获得的最大剂量在规定的剂量范围内(即: ≤ 3.0 kGy) |

辐照剂量设定-方法1

□ 方法1 的实例

| | | |
|--|----------|---|
| 步骤 5 | | |
| 结果的解释 | 2 个阳性 | 验证剂量在规定的范围(即: <3.0 kGy)内并且无菌试验的结果被接受(即: ≤ 2 个阳性),因此,接受验证剂量 |
| 步骤 6 | | |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 13.7 kGy | 从表 6 ^a 中得到平均生物负载 0.63, SAL 10^{-6} 的灭菌剂量是 13.7 kGy |
| ^a 计算的平均生物负载 0.63 并没有列在表中,使用了表中列出的最近的且大于 0.63 生物负载 0.70。 | | |

辐照剂量设定-方法2

- 从增量剂量试验中得到的阳性分数的信息确定外推因子的剂量设定方法
- 原理：基于存在于产品中的微生物的辐射抗力信息。这个方法是用经过一系列增量剂量辐射的产品样本的无菌试验结果估计剂量。
- 涉及两个程序,即:2A 和 2B。2A 是常用方法, 2B 用于生物负载一贯很低的产品

辐照剂量设定-方法2

- A：调整中值 ffp 向下到 FFP 的剂量
- ffp （首次阳性分数剂量）：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
- FFP：使 20 个无菌试验中 19 个为阳性的剂量, 通过从 3 ffp 的中值减去 A 计算得到。
- CD^* ：在方法 2 的验证剂量试验中，从 100 个产品单元的无菌试验中获得的阳性数。
- D^* ：对供试产品达到 $10^{-2}SAL$ 的最初估计剂量

辐照剂量设定-方法2

- d^* : 从给定的生产批中抽取产品单元, 做增量剂量试验, 从试验得到的剂量
- 首次无阳性的剂量FNP: 10^{-2} SAL 的估计剂量
- D^{**} : 对样品提供 10^{-2} SAL的最终估计剂量
- DD^* : 方法 2 的验证剂量试验中得到的剂量
- DS : 杀灭 90%经过 DD^* 辐照后存活下来的微生物的估计剂量

辐照剂量设定-方法2

- 2A方法程序
- 步骤 1: 选择 SAL 和取样
- 步骤 2: 实施增量剂量试验
- 步骤 3: 完成验证剂量试验
- 步骤 4: 结果的考虑
- 步骤 5: 建立灭菌剂量

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 1: 选择 SAL 和取样
- 预使用产品的 SAL
- 从3个独立的生产批中每一批至少选择280件产品单元
- 当 $SIP < 1$ 时, 需要额外的产品验证 SIP 的充分性
- SIP 的充分性: 对 20 件未辐照的 SIP 样品做无菌试验, 结果最少应有 17 件阳性 (如: 85% 阳性)。如果达不到这个标准, 须扩大 SIP 以满足这个标准。

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 2: 实施增量剂量试验
- 对3批产品的每一批，用一个剂量系列中的每一个剂量辐照20个产品单元
- 一个剂量系列至少有9个剂量，从2 kGy 开始，以2 kGy 的标称剂量增加。确定每一个增量剂量。
- 增量剂量中的最高剂量用于确定ffp和 d^*
- 这些剂量可以大于标称增量剂量+1.0 kGy 或+10%，选较大的值
- 如果增量剂量中的任何一个剂量的最高剂量和最低剂量的算术平均值小于最低值，用这个剂量重新辐照另外20件产品单元

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 2: 实施增量剂量试验
- 对于辐射过的产品单元，对每一个产品单元做无菌试验，记录无菌试验的阳性数
- 从该试验结果中获得下列数据：
 - a) A 和FFP
 - b) D^*
 - c) CD^* 批

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 2: 实施增量剂量试验
- A 和FFP
- 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
- 用中值ffp的无菌试验阳性数，查表7，记录A 值

辐照剂量设定-方法2

表 7 在中值 ffp 时不同无菌试验阳性数对应的 A 值(方法 2A)

| 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy | 中值 ffp 的无菌试验阳性数 | A kGy |
|-----------------|----------|-----------------|----------|
| 19 | 0.00 | 9 | 0.79 |
| 18 | 0.13 | 8 | 0.87 |
| 17 | 0.22 | 7 | 0.95 |
| 16 | 0.31 | 6 | 1.05 |
| 15 | 0.38 | 5 | 1.15 |
| 14 | 0.45 | 4 | 1.28 |
| 13 | 0.52 | 3 | 1.43 |
| 12 | 0.58 | 2 | 1.65 |
| 11 | 0.65 | 1 | 2.00 |
| 10 | 0.72 | 0 | 2.00 |

注：计算 A 见式(1)：

$$A = 2 \text{ kGy} \times \frac{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/n)}{\lg(\ln 20) - \lg(\ln 20/19)} \dots\dots\dots (1)$$

式中的 n 是无菌试验阴性数(See Davis et al., 1981^[8])。

$$\text{FFP} = \text{中值 ffp} - A$$

辐照剂量设定-方法2

□ D*

□ 对于3批产品中的每一批，用以下任意方法确定d*：

- a) 找出所有无菌试验均阴性的两个连续剂量中较低的剂量，在随后的增量剂量试验系列中阳性不得多于1
- b) 找出20个样品出现一个阳性的最低剂量，紧随前后的是所有样品均阴性的增量剂量

□ 如果三批中的任何一批都不能满足a) 或 b)的标准，剂量递增试验不成功。在这种情况下，在对试验方法做了检查并实施了纠正的前提下，可以重复剂量增量试验。

□ 规定D*如下：

- a. 若最高批d* 超过中间批 $d^* < 5\text{kGy}$ ，则中间批d* 就成为 D*
- b. 若最高批d*超过中间批 $d^* \geq 5\text{kGy}$ ，则最高批d*就成为D*

辐照剂量设定-方法2

- CD* 批
- 找出 $d^*=D^*$ 的批次并将其标定为CD* 批
- 如果一个以上的批 d^* 等于 D^* ，则随机选定这些批中的任何一批为CD* 批。
- 保留 CD* 批样品，从3批样品中留下的样品的保存条件应能防止微生物的生长。
- 第4批产品可以作为CD* 批

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 3: 完成验证剂量试验
- 用 D^* 辐射 CD^* 批的100件产品单元，测定实施剂量并将测定的最大剂量标定为 DD^* 。
- DD^* 可在 D^* 的基础上有+1.0 kGy 或+10%的变化，取其中较大值
- 如果产品得到的最大剂量和最低剂量的算术平均值小于 D^* 的90%，则该验证剂量试验可用 CD^* 批的另外100个产品单元重做。
- 如果产品得到的最大剂量和最低剂量的算术平均值小于 D^* 的90%，且无菌试验的结果被接受，不必重做验证剂量试验
- 对产品单元独立实施无菌试验并记录阳性试验数，定义阳性数为 CD^*

辐照剂量设定-方法2

- 步骤 4: 结果的考虑
- 从本试验得到首次无阳性的剂量(FNP):
- 如果 $CD^* \leq 2$, $FNP = DD^*$
- 如果 $2 < CD^* < 10$, $FNP = DD^* + 2.0 \text{ kGy}$
- 如果 $9 < CD^* < 16$, $FNP = DD^* + 4.0 \text{ kGy}$
- 如果 $CD^* > 15$, 应分析情况, 采取纠正措施, 重新确定 D^*

辐照剂量设定-方法2

□ 步骤 5: 建立灭菌剂量

□ 依据 FFP和 FNP的不同, 使用下列公式, 由FFP和FNP值测定DS

□ 当 $(FNP-FFP) < 10kGy$, $DS=2+0.2(FNP-FFP)$

如果 $(FNP-FFP) < 0$, 设定 $(FNP-FFP) = 0$

□ 当 $(FNP-FFP) \geq 10kGy$, $DS=0.4(FNP-FFP)$

□ $D^{**}=DD^{*}+(1gCD^{*})(DS)$

□ 灭菌剂量= $D^{**}+(-1gSAL-1gSIP-2)(DS)$

□ 剂量计算数据可以保留小数点后一位, 灭菌剂量可以四舍五入到一位小数

辐照剂量设定-方法2

- 2B方法程序
- 在使用方法 2B 时，应满足以下3点要求
 - a) 使用整个产品为产品单元(SIP =1.0)
 - b) 用任何增量剂量辐照后，观察到的无菌试验的阳性数不得超过14个
 - c) FNP不超过5.5 kGy
- 步骤同2A方法程序

辐照剂量设定-方法2

- 2B方法程序
- 步骤1: 每一批中至少选择260件产品单元
- 步骤2: 一个剂量系列至少有8个剂量, 从1 kG开始, 以1 kGy的标称剂量增加。这些剂量可以大于标称增量剂量 ± 0.5 kGy 或 $\pm 10\%$, 选较大的值
- 步骤5: $DS = 1.6 + 0.2 (FNP - FFP)$, 如果 $(FNP - FFP) < 0$, 设定 $(FNP - FFP) = 0$

灭菌剂量 $= D * + (-1 gSAL - 2) (DS)$

辐照剂量设定-方法2

□ 方法 2A 的实例

步骤 1: 选择 SAL 和获得产品样品

产品满足 $SAL10^{-6}$ 的要求, 剂量设定中使用完整的产品 ($SIP=1.0$), 从三批产品中的每一批随机抽取 280 件产品单元。

增量剂量实验产品的分配见表

辐照剂量设定-方法2

□ 步骤 2: 完成增量剂量试验

增量剂量试验的典型资料(20套个别产品单元无菌试验的阳性数)

| 批次 序号 | 项目 | 靶剂量 kGy | | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 |
| 1 | 实施剂量 kGy | 2.2 | 5.0 | 5.3 | 9.0 | 9.2 | 11.6 | 15.0 | 16.2 | 19.3 |
| | 阳性数 | 20 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 实施剂量 kGy | 2.6 | 3.2 | 6.6 | 8.0 | 9.7 | 13.0 | 13.8 | 15.8 | 17.9 |
| | 阳性数 | 11 | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 实施剂量 kGy | 2.3 | 4.2 | 5.9 | 7.5 | 10.7 | 11.4 | 13.7 | 17.5 | 17.1 |
| | 阳性数 | 18 | 7 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注：单独实施试验的剂量小于靶剂量 ± 1.0 kGy 或 $\pm 10\%$ ，取其中较大的值。

辐照剂量设定-方法2

步骤 2 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--|----------------------------------|---|
| 批次 1 的 ffp 批次 2 的 ffp 批次 3 的 ffp | 5.0 kGy 2.6 kGy 2.3 kGy | 一个批次的 ffp 是指第一个使 20 个单元产品至少有一个为无菌的(即试样是阴性)首次增量剂量 |
| A | 0.65 kGy | 找出在中值 ffp 时无菌试样阳性数并用表 7 确定 A。例如,中值 ffp(2.6 kGy)的阳性数是 11,因此,A 是 0.65 kGy |
| FFP | 1.95 kGy | FFP 为三个批次的 ffp 中值减 A。 例如,FFP=2.6 kGy-0.65 kGy=1.95 kGy |
| 批次 1 的 d^* 批次 2 的 d^* 批次 3 的 d^* | 9.0 kGy 6.6 kGy 10.7 d^* | 每批次的 d^* 是 a)或 b)的剂量,这里: a) 是出现连续两次 0/20 个阳性的首次最小增量剂量,随后阳性数不多于 1 件; b) 是出现 1/20 个阳性的首次增量剂量,紧随前后是 0/20 个阳性,随后全部为阴性 |

辐照剂量设定-方法2

| 项目 | 值 | 说明 |
|----------|---------|---|
| D^* | 9.0 kGy | D^* 是二批 d^* 的中值,任一批次有一个 d^* 超过中值 d^* 为 5.0 kGy 或更大时除外。若发现例外, D^* 为批次 d^* 的最大值 |
| CD^* 批 | 批次 1 | CD^* 批是有 d^* 等于 D^* 的那个批次,若有多于一个 d^* 等于 D^* ,则随机选一个作为 CD^* 批 |

辐照剂量设定-方法2

□ 步骤 3: 完成验证剂量试验

步骤 3 的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|--------|---------|--|
| D^* | 9.0 kGy | 来自步骤 2 |
| DD^* | 8.0 kGy | DD^* 是步骤 3 中实施的实际剂量。若该剂量小于 D^* 的 +1.0 kGy 或 +10% (取其较大值), 则 DD^* 可以接受 |
| CD^* | 2 | D^* 是在步骤 3 中无菌试验的阳性数 |
| FNP | 8.0 kGy | 如果 CD^* 阳性数 ≤ 2 , $FNP = DD^*$; 如果 $2 < CD^*$ 阳性数 < 10 , $FNP = DD^* + 2.0$ kGy ; 如果 $9 < CD^*$ 阳性数 < 16 , $FNP = DD^* + 4.0$ kGy ; 如果 CD^* 阳性数 > 15 , D^* 应该重新确定 |

辐照剂量设定-方法2

□ 步骤 4 和步骤 5:结果的考虑和建立灭菌剂量

步骤 4 建立灭菌剂量的计算

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|----------|--|
| CD^* | 2 | 来自步骤 3 试验 |
| DD^* | 8.0 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FNP | 8.0 kGy | 来自步骤 3 试验 |
| FFP | 1.95 kGy | 来自步骤 2 试验 |
| FNP-FFP | 6.05 kGy | 例如: $FNP - FFP = 8.0 \text{ kGy} - 1.95 \text{ kGy} = 6.05 \text{ kGy}$ 注: $FNP - FFP < 0$, 则设 $FNP - FFP = 0$ |
| DS | 3.21 kGy | 当 $FNP - FFP < 10$ 时, $DS = 2 + 0.2(FNP - FFP)$ [式(3)] 当 $FNP - FFP$ 为 10 或更大时, $DS = 0.4(FNP - FFP)$ [式(4)] 例如: $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 \times 6.05 \text{ kGy}$ $= 3.21 \text{ kGy}$ |

辐照剂量设定-方法2

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------------------|-----------|---|
| D^{**} | 9.0 kGy | $D^{**} = DD^* + (\lg CD^*) (DS)$ [式(5)] 注: 若 $CD^* = 0$, 则设 $\lg CD^* = 0$ 例如: $D^{**} = 8.0 \text{ kGy} + \lg 2 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 8.0 \text{ kGy} + 0.3010 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 8.97 \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy}$ |
| SAL | 10^{-6} | 由步骤 1 决定 |
| SIP | 1.0 | 由步骤 1 决定 |
| SAL 10^{-6} 的 灭菌剂量 | 21.8 kGy | 灭菌剂量 $= D^{**} + (-\lg SAL - \lg SIP - 2) (DS)$ [式(6)] 例如: 灭菌剂量 $= 9.0 \text{ kGy} + (6 - 0 - 2) \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 9.0 \text{ kGy} + 4 \times 3.21 \text{ kGy}$ $= 21.8 \text{ kGy}$ |

辐照剂量设定-VDmax

- 在实施证实中，灭菌前存在于产品中的生物负载的辐射抗力低于微生物群体的最大辐射抗力是取得 SAL 10^{-6} 灭菌剂量的前提。以 SAL 10^{-1} 的剂量作为验证剂量辐照10件产品。
- VDmax方法是用于选择灭菌剂量25 kGy 和15 kGy的。25 kGy的方法可用于平均生物负载小于或等于1000的产品。15 kGy的方法仅用于平均生物负载 ≤ 1.5 的产品。
- 15 kGy的 VDmx方法提供了方法1之外的另一种用于低生物负载产品建立灭菌剂量的方法

辐照剂量设定-VD_{max}

- 多批次VD_{max}²⁵方法程序
- 仅用于平均生物负载≤1000 的产品，产品的平均生物负载≤0.9并使用完整产品，平均生物负载大于0.9时 可以使用 SIP
- 步骤 1: 获得产品样品
- 步骤 2: 确定平均生物负载
- 步骤 3: 获得VD_{max}²⁵
- 步骤 4: 完成验证剂量实验
- 步骤 5: 结果的解释

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 步骤 1: 获得产品样品
- 从3个独立的生产批的每一批至少选择10件产品单元

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 步骤 2:确定平均生物负载
- 在测定生物负载中使用校正因子
- 测定所选择产品单元中的每一件的生物负载并计算:
 - a) 3 批产品中的每一批产品的平均生物负载(批平均)
 - b) 选择的所有产品单元中的每一件的平均生物负载(总平均生物负载)

生物负载一般通过确定单个产品单元得到，但当生物负载低(例如：<10)时，将10件产品单元合在一起确定生物负载是可接受的。这个指导方法不用于有产品份额的产品上，有产品份额的产品应选择大一些的产品份额

- 比较3个批平均与总平均生物负载，确定是否有任何一个批平均大于总平均生物负载的两倍或多倍

辐照剂量设定- VD_{max}^{25}

- 步骤 3: 获得 VD_{max}^{25}
- 用下述条件之一从表中获得一个 VD_{max}^{25}
 - a) 如果一个或多个批平均 $\geq 2 * \text{总平均生物负载}$, 取最高批平均
 - b) 如果每一批的批平均 $< 2 * \text{总平均生物负载}$, 取总平均值
- 当 $SIP=1.0$, 如果表9中没有要查的平均生物负载, 使用表中平均生物负载值最近的且大于计算的生物负载的值
- 当 $SIP < 1.0$, 用 SIP 平均生物负载除以 SIP 得到完整产品的生物负载。如果表9中没有给出计算的平均生物负载, 使用表中最近的且大于计算的平均生物负载的值, 查找 $SIP=1.0$ VD_{mx}^{25} 值和相关的减少因子

辐照剂量设定-VD_{max}²⁵

□ 步骤 3: 获得VD_{max}²⁵

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

| 平均生物负载 | SIP=1.0 VD _{max} ²⁵ kGy | SIP 剂量 减少因子 kGy |
|--------|---|-----------------------|
| 15 | 7.6 | 3.48 |
| 16 | 7.6 | 3.47 |
| 17 | 7.7 | 3.46 |
| 18 | 7.8 | 3.45 |
| 19 | 7.8 | 3.43 |
| 20 | 7.9 | 3.42 |
| 22 | 8.0 | 3.40 |
| 24 | 8.1 | 3.39 |
| 26 | 8.1 | 3.37 |
| 28 | 8.2 | 3.36 |
| 30 | 8.3 | 3.34 |
| 35 | 8.4 | 3.31 |
| 40 | 8.6 | 3.29 |
| 45 | 8.7 | 3.27 |
| 50 | 8.8 | 3.25 |
| 55 | 8.9 | 3.23 |

辐照剂量设定- VD_{mx}^{25}

- 步骤 4: 完成验证剂量实验
- 从单一生产批中选择10件产品。可以从生物负载检测的3批中选一批，也可以选能够代表常规生产水平的第4批产品
- 用从表中得到的验证剂量或用式计算出的 VD_{mx}^{25} 值，哪个适合就用哪个，辐照10件产品单元，确定剂量。
- 产品单元获得的最高剂量不能超过 VD_{mx}^{25} 值的10%。如果最大和最小剂量的算术平均值 $< VD_{mx}^{25}$ 值的90%，验证剂量试验应重复。如果最大和最小剂量的算术平均值 $< VD_{mx}^{25}$ 值的90%，无菌试验的结果可以接受，验证试验不必重复
- 对产品单元逐个做无菌试验，记录无菌试验的阳性数

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 步骤 5: 结果的解释
- 如果10件产品的无菌试验中阳性数不超过1件，就证实了25 kGy 可以作为灭菌剂量
- 如果10件产品的无菌试验中有2件阳性，完成证实验证剂量试验
- 如果无菌试验中阳性数大于2, 则验证不被接受
- 如果这个结果是由于实施了不正确的生物负载确定、不正确的无菌试验或不正确的传递验证剂量，实施了纠正措施后，验证剂量试验可以重复
- 如果造成这个结果的原因并不能被纠正措施消除，这个剂量证实方法无效，选择25 kGy 证实方法以外的方法建立灭菌剂量

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 证实验证剂量试验
- 步骤1: 获得产品样品
- 从单一批产品中至少取10件产品。这10件产品可以选自步骤2生物负载检测批中的一批，也可以选自步骤4的第4批，或任何一批能够代表常规生产条件的产品批。

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 证实验证剂量试验
- 步骤1: 获得产品样品
- 从单一批产品中至少取10件产品。这10件产品可以选自步骤2生物负载检测批中的一批，也可以选自步骤4的第4批，或任何一批能够代表常规生产条件的产品批。

辐照剂量设定- VD_{mx}^{25}

- 证实验证剂量试验
- 步骤2:完成验证剂量试验
- 确定用 VD_{mx}^{25} 辐照10件产品的剂量，如果产品的最高剂量超过 VD_{mx}^{25} 的10%，验证剂量试验应重复。如果产品获得的最高和最低剂量的算术平均值 $<VD_{mx}^{25}$ 的90%，证实验证剂量试验可重复。如果最高和最低剂量的算术平均值 $<VD_{mx}^{25}$ 的90%，且无菌试验的结果是可接受的，验证试验不必重复
- 对辐照过的产品单元逐个进行无菌试验，记录无菌试验的阳性数

辐照剂量设定-VDmax²⁵

- 证实验证剂量试验
- 步骤3:结果的解释
- 如果10件产品单元无菌试验中**没有阳性**，原验证剂量试验和证实验证剂量试验的无菌试验阳性总数为2件，证实被接受，因此：证实了25 kGy 可以作为灭菌剂量
- 如果无菌试验中有任何阳性出现，不接受验证

辐照剂量设定-VD_{max}²⁵

□ 方法VD_{max}²⁵的实例

VD_{max}²⁵证实(SIP < 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|------------------|---|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10 ⁻⁶ | 该方法证实 25 kGy 作为灭菌剂量能达到 10 ⁻⁶ 的最大无菌保证水平 |
| SIP | 0.5 | 无菌试验的样品太大, 试验选择样品的 1/2 |
| 样本数 | 40 | 批产品中每批抽取 10 件产品单元用于确定生物负载, 再加 10 件即为验证剂量试验样本数 |
| 步骤 2 | | |
| SIP 生物负载总平均 | 59 | 3 批产品的样品份额生物负载分别是 50、62、65, 其样品份额的总平均生物负载即为 59 |

辐照剂量设定-VD_{max}²⁵

□ 方法VD_{mx}²⁵的实例

| 项目 | 值 | 说明 |
|-------------|-----|---|
| 生物负载 总平均 | 118 | 每批次全部产品的平均生物负载计算如下： $50/0.5=100$ $62/0.5=124$ $65/0.5=130$ 总平均生物负载是 118。没有单独批次的生物负载是总平均生物负载 118 的两倍。所以总平均生物负载用来计算验证剂量 |

辐照剂量设定-VD_{max}²⁵

□ 方法VD_{max}²⁵的实例

| 步骤 3 | | |
|--------|---------|---|
| 验证剂量 | 8.1 kGy | 使用表 9 获得验证剂量。表中未列出生物负载 118,使用最近的且大于 118 的生物负载 120。SIP=1.0 的 VD _{max} ²⁵ 剂量的计算公式: SIP VD _{max} ²⁵ = (SIP = 1.0 VD _{max} ²⁵) + (SIP 剂量减少因子 × lg SIP) [式(10)] SIP VD _{max} = 9.0 kGy + 2.91 kGy × lg 0.5 = 8.1 kGy |
| 步骤 4 | | |
| 无菌试验结果 | 0 个阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 8.7 kGy,其算术平均值是 7.9 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内 |
| 灭菌剂量 | 25 kGy | 满足无菌试验阳性数不多于 1 个,无菌试验结果是可接受的。所以,25 kGy 被证实 |

辐照剂量设定-VD_{max}²⁵

□ 方法VD_{mx}¹⁵的实例

VD_{max}¹⁵证实(SIP = 1.0)

| 项目 | 值 | 说明 |
|---------|------------------|---|
| 步骤 1 | | |
| SAL | 10 ⁻⁶ | 该方法证实 15 kGy 作为灭菌剂量能达到 10 ⁻⁶ 的最大无菌保证水平 |
| SIP | 1.0 | 试验选用完整样品 |
| 样本数 | 40 | 3 批产品中每批抽取 10 件产品单元用于确定生物负载,再加 10 件即为验证剂量试验样本数 |
| 步骤 2 | | |
| 生物负载总平均 | 0.73 | 3 批产品的样品份额生物负载分别是 0.8、0.7、0.7,其样品份额的总平均生物负载即为 0.73。没有单独批次的生物负载是总平均生物负载 0.73 的两倍。所以总平均生物负载用来计算验证剂量 |

辐照剂量设定-VDmax²⁵

□ 方法VD_m¹⁵的实例

步骤 3

| | | |
|------|---------|--|
| 验证剂量 | 2.3 kGy | 使用表 10 获得验证剂量。表中未列出生物负载 0.73,使用最近的且大于 0.73 的生物负载 0.8 |
|------|---------|--|

步骤 4

| | | |
|--------|--------|--|
| 无菌试验结果 | 0 个阳性 | 实施给任何一个样品的最高剂量是 2.5 kGy,其算术平均值是 2.3 kGy。实施给样品的剂量在规定范围内 |
| 灭菌剂量 | 15 kGy | 满足无菌试验阳性数不多于 1 个,无菌试验结果是可接受的。因此,15 kGy 被证实 |



Thanks For Watching.

谢谢大家!