

檔 號：

保存年限：

經濟部標準檢驗局第一組 書函

機關地址：10051臺北市中正區濟南路1段4號
聯絡人/聯絡電話：吳啓瑞/33435114-114
電子郵件：jerrycr.wu@bsmi.gov.tw
傳 真：33435172

100

臺北市中正區忠孝西路1段6號10樓

受文者：台灣先進醫療科技發展協會

發文日期：中華民國107年10月18日

發文字號：經標一組字第10710017400號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：如文

主旨：請就本局編擬之CNS 12793(草-廢1060694)嬰兒保溫箱等4種國家標準草案惠提意見，如無意見亦請在空白意見書上註明無意見，並請於108年1月5日前惠復（或電子郵件寄jerrycr.wu@bsmi.gov.tw）本局第一組第四科吳啟瑞。

說明：檢附上開草案暨空白意見書各1份。

正本：方委員毓廷、吳委員煌榮、李委員俊銘、李委員鳳安、林委員上智、林委員中英、常委員挽瀾、張委員力山、張委員文乾、張委員日聖、張委員寅、郭委員榮富、陳委員德請、曾委員信雄、黃委員義侑、楊委員台鴻、蓋委員惠珍、趙委員福杉、劉委員杰柵、鄭委員宗記、賴委員柏樺、韓委員德生、闕委員山璋、衛生福利部、衛生福利部食品藥物管理署、台北市美國商會醫療器材委員會、台北市醫療器材商業同業公會、台灣先進醫療科技發展協會、台灣醫療暨生技器材工業同業公會

副本：

經濟部標準檢驗局第一組

中華民國國家標準	<h1>嬰 兒 保 溫 箱</h1>	總號 1 2 7 9 3
CNS		類號 T 2 0 4 5
<p>Infant Incubator</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 適用範圍：本標準適用於保育早產兒或足月的新生兒的保溫箱，又稱保育器。不包括搬運式保溫箱。 2. 用語釋義 <ol style="list-style-type: none"> 2.1 嬰兒保溫箱：具有溫度變控制裝置，可提供恆溫環境，以維持早產兒或足月的新生兒體溫，並可在內部護理嬰兒之罩子型容器。 2.2 溫度控制裝置：利用一溫度感測器，將溫度的訊息傳至控溫電路上，藉由開關切換的動作控制溫度。另外必須附有一個安全溫度開關，其功能為當溫度感測器失效，箱內溫度不斷上升至該保溫箱內部機設定之最高溫時，該安全溫度開關即切斷加熱系統的電源，並發出聲光警示。 2.3 溫度穩定狀態：保溫箱開始運轉，溫度會不斷上升，當升至溫度控制裝置設定之溫度時，保溫箱的加熱系統會停止加熱，隨後溫度下降，加熱系統再被啟動，溫度會在設定值上下變化，直到變化值不差於設定值$\pm 0.2^{\circ}\text{C}$，即是溫度已達穩定狀態。 2.4 暖機時間：保溫箱開始運轉後，溫度由室溫加熱至溫度控制裝置所設定的溫度值且已達穩定狀態所需之時間。 <ol style="list-style-type: none"> 2.4.1 最大暖機時間：保溫箱開始運轉後，溫度由室溫加熱至溫度控制裝置可設定為最高溫度且達穩定狀態之最長時間。 2.5 平均溫度：同一時間內各測定點溫度測量值總和除以測定點之總數。 2.6 超溫：保溫箱在加熱期間之最大溫度值與箱內溫度穩定後之平均溫度值之間的差值。 2.7 溫度差異：溫度達穩定條件下，在保溫箱內床墊上5個測定點，任選一點，定點測量，一段時間並記錄之。測量值間的最大差值即為溫度差異。（五個測定點的位置依 CNS 12794〔嬰兒保溫箱檢驗法〕第3.2.1節之規定）。 2.8 溫度恢復：保溫箱加熱至溫度達設定溫度且穩定後，關機10小時以上，再在相同的設定條件下開機直至溫度穩定後，前後兩次平均溫度之差值即為溫度恢復。 2.9 環境溫度漂移：環境溫度改變，保溫箱內部隨之變化之溫度差值。 2.10 箱內最高溫：保溫箱內嬰兒所能觸碰到的空間之最高溫。 2.11 溫度變化量：保溫箱內溫度穩定後，床墊上四個測定點之平均溫度與靠近箱內溫度計之測定點平均溫度之間的差值。 2.12 溫度梯度：保溫箱內溫度穩定後，同時測量各測定點間之溫度差值。 2.13 測試之環境溫度：意指保溫箱在進行測試之所處之環境溫度。 (上述之測定點依 CNS 12794 第3.2.1節之規定) 3. 構造及材料 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 外罩：採用 CNS 2228〔一般用聚甲基丙烯酸酯甲酯樹脂板〕所規定之壓克力板或相同性能之材質製作，厚度在5 mm以上，表面平滑，無裂傷，內部無裂隙，不會刮傷或割傷醫護人員及箱內嬰兒，且為透明無色板，方便醫護人員護理。不能因正常程序的清洗、消毒工作及加熱、紫外線、黃疸燈照射而產生龜裂、模糊、變形或腐蝕。 3.2 床墊：所採用之材料不能因加熱而變形、破裂或起化學變化，釋放出對人體有害的氣體。 3.3 基座：採用 CNS 4622〔熱軋軟鋼板鋼片及鋼帶〕所規定之鋼板或 CNS 2253〔鋁及鋁合金之片及板〕所規定之鋁板為基座材質必須重心穩，與外罩有一面是密合的或用螺絲鎖住，慎防因傾斜而導致重心不穩外罩掉落，各部分熔接處應光滑平整無裂隙，且抗腐蝕性。 3.4 腳輪：本品腳輪應設有球軸承，使輪子靈活運轉，能隨意改變方向，四腳並有剎車裝置，且鑄鐵部份需做適當的表面處理、防銹處理，避免卡住。 3.5 儲水槽：儲水槽包含在保溫箱內部，其設計以方便護理人員清洗、消毒。其功能為調節保溫箱內相對濕度在40%以上。且儲水槽的水可自然排出而不需要傾斜保溫箱。 3.6 空氣輸入：入口須有空氣濾網，網孔徑小於1.5 mm 斷電時可提供嬰兒正常換氣功能設施。 3.7 氧氣輸入：具有氧氣流量控制閥，控制輸入的氧氣濃度。 <p style="text-align: right;">(共3頁)</p>		
公 布 日 期 79 年 9 月 24 日	經 濟 部 標 準 檢 驗 局 印 行	修 訂 日 期 80 年 9 月 25 日

- 3.8 熔線：採用 CNS 2225〔低壓熔線〕所規定之熔線之正確額定電壓值、電流量，應明確標記在熔線座上並做好絕緣處理，另外需要一個備份的熔線（同規格）及熔線座。
- 3.9 接地：保溫箱的電路部分、金屬部份均應接地。
- 3.10 電源插頭：採用三插插頭。
- 3.11 電源線：應符合 CNS 878〔600V 天然橡膠絕緣天然橡膠被覆輕便電纜〕或 CNS 3301〔600V 聚氯乙烯絕緣聚氯乙烯被覆電纜〕所規定之電源線或同等以上品質者。
- 3.12 保溫箱的燈號
 - 3.12.1 電源燈：當電源供應系統起動時，電源指示燈以綠色燈號為原則。
 - 3.12.2 加熱燈：加熱時，加熱燈會亮起或閃爍琥珀色燈號，直到保溫箱內溫度已達穩定狀態。
 - 3.12.3 警示燈：警示燈號其亮度在同一房間內可明顯分辨，且當警示狀況發生時，警示燈亮起紅色閃爍燈號且不會自動熄滅，警示狀況有兩種，一為馬達失效警示，一為高低溫警示。
- 3.13 警示：當警示狀況發生時，聲響與燈號同時發生作用。
 - 3.13.1 馬達失效：當保溫箱馬達失效，風扇停止運轉時，應有聲光警示。
 - 3.13.2 高低溫警示：當保溫箱內溫度高於設定溫度值 1°C （或超過 38.5°C ）或已升至設定溫度值再降下低於設定溫度 1°C 時，高低溫警示裝置會發出聲響警示。
 - 3.13.3 電源警示：未插電源即按下電源開關或保溫箱運轉中未關電源開關即拔出電源線或斷電時，電源警示裝置會發出聲響警示。
- 3.14 電源：額定負載中之電源電壓容許範圍
 - 3.14.1 標準電壓為 110 伏特時：100~120 伏特。
 - 3.14.2 標準電壓為 220 伏特時：200~240 伏特。
4. 外觀
 - 4.1 保溫箱內應有溫度計、濕度計、處理窗及排氣孔。
 - 4.2 保溫箱應具有從外面可操縱之溫濕度控制裝置。
 - 4.3 保溫箱之構造須為無論在停電或本體故障無法進行正常換氣下仍能使嬰兒作正常之換氣功能。
 - 4.4 保溫箱內部之附件或其構成部分，不得有掉落或顛倒之構造。
 - 4.5 保溫箱之構造應易於清掃及消毒。
5. 性能
 - 5.1 暖機時間：不得超過 70 分鐘。
 - 5.2 超溫：不得高於 1.5°C 。
 - 5.3 溫度差異：不得大於 0.9°C 。
 - 5.4 溫度恢復：不得超過 0.5°C 。
 - 5.5 環境溫度漂移：應低於 2°C 。
 - 5.6 保溫箱內最高溫：不得高於 38.5°C 。
 - 5.7 溫度梯度：不得大於 2°C 。
 - 5.8 溫度變化量：應小於 1°C 。
 - 5.9 濕度：保溫箱之儲水槽加水後能穩定維持相對濕度在 40%~60%RH 之間。
 - 5.10 聲音強度
 - 5.10.1 環境聲音強度為 68 dB，保溫箱內的聲音強度應小於 58 dB。
 - 5.10.2 聲響發出警示作用時，距離保溫箱 1 m 處的聲音強度為 70~80 dB。
 - 5.11 機殼漏電電流值：小於 $100\ \mu\text{A}$ 。
 - 5.12 警示聲響有效距離：同內一室內可達 5 m。
 - 5.13 接地線阻抗：應小於 $0.15\ \Omega$ 。
 - 5.14 絕緣電阻：應在 $1\ \text{m}\Omega$ 以上。
 - 5.15 絕緣耐壓：不得有異常。
 - 5.16 工作電流：工作電流在額定電流之 $\pm 15\%$ 以內。
6. 檢驗：依 CNS 12794 規定之檢驗法，檢驗之。
7. 標示：每台保溫箱上均應註明下列資料
 - 7.1 衛生署許可字號。
 - 7.2 製造廠名稱或商標、地址及服務電話。
 - 7.3 儀器之型號、序號及出廠日期。
 - 7.4 額定電壓值或工作電壓範圍。
 - 7.5 額定電流值或工作電流範圍。

- 7.6 最大消耗功率。
- 7.7 簡易的操作方法。
- 7.8 消毒、清洗方法及不可使用之藥品名稱。

引用標準：CNS 2225 低壓熔線

CNS 2228 一般用聚甲基丙烯酸甲酯樹脂板

CNS 2253 鋁及鋁合金之片及板

CNS 4662 熱軋軟鋼板、鋼片及鋼帶

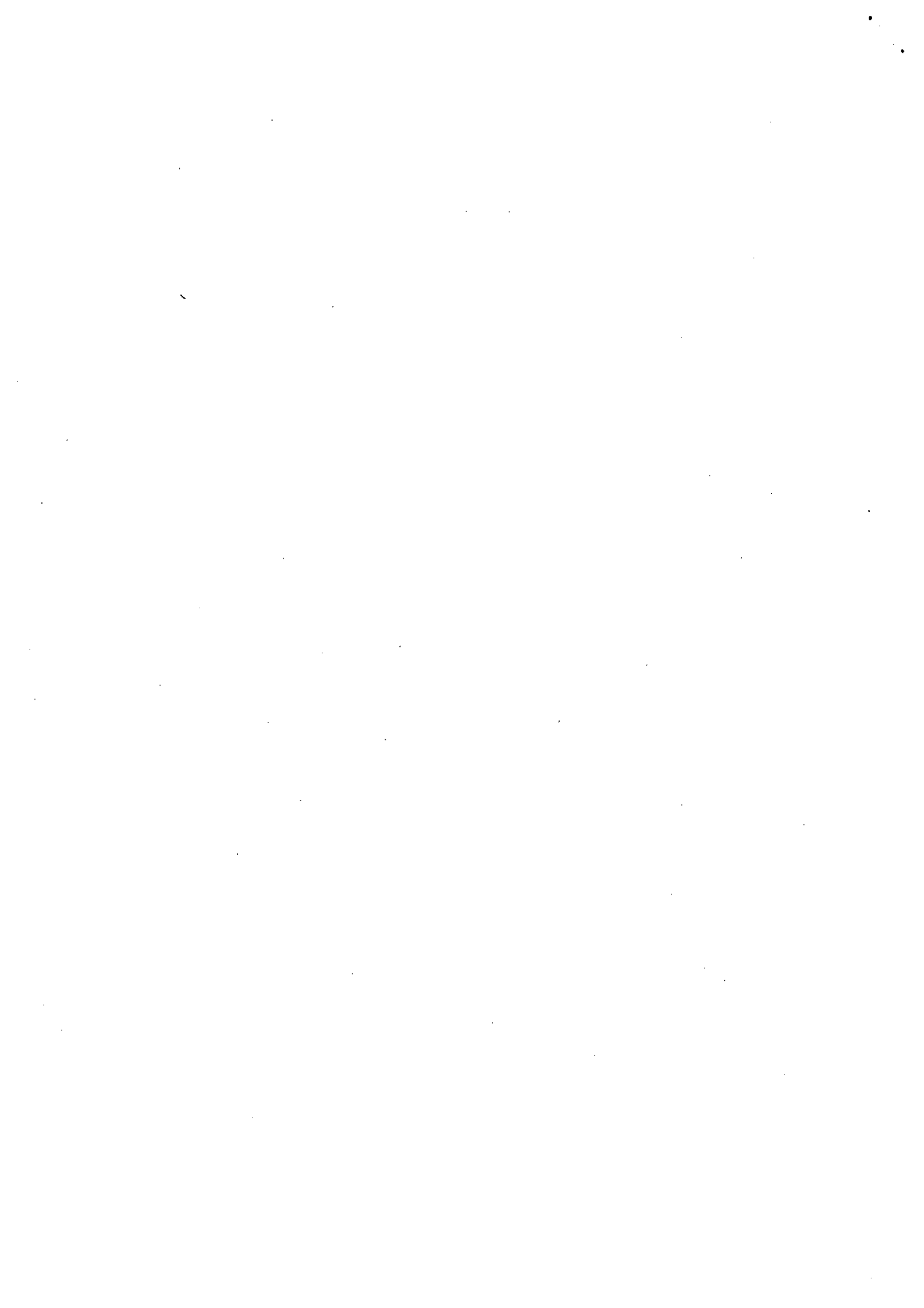
CNS 12794 嬰兒保溫箱檢驗法

CNS 878 600 V 天然橡膠絕緣天然橡膠被覆輕便電纜

CNS 3301 600 V 聚氯乙烯絕緣聚乙烯被覆電纜

廢止說明：本標準查無編擬依據，無編擬依據可修訂，主管機關食品藥物管理署尚未採認，鑒於國家標準使用及維護效益，爰廢止國家標準。

建議案號：廢1060568，草案編號：廢1060694



中華民國國家標準 CNS	<h1>嬰兒保溫箱檢驗法</h1>	總號 1 2 7 9 4 類號 T 4 0 2 4
<p>Method of Test for Infant Incubator</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 適用範圍：本標準規定嬰兒保溫箱之檢驗法。 2. 試驗環境：保溫箱試驗時所處環境溫度除另有規定外 19°C~24°C。相對濕度為 60~85%RH。 3. 試驗方法： <ol style="list-style-type: none"> 3.1 外觀及構造：以目視檢查。 3.2 溫度試驗 <ol style="list-style-type: none"> 3.2.1 試驗環境 <p>分別在下列六種狀況下進行試驗。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 環境溫度設在 19±0.5°C，溫度控制器設定箱內溫度為 33°C。 (2) 環境溫度設在 19±0.5°C，溫度控制器設定箱內溫度為 36°C。 (3) 環境溫度設在 19±0.5°C，溫度控制器設定箱內溫度為最高溫。(即溫度控制器的最大值) (4) 環境溫度設在 23±1°C，溫度控制器設定箱內溫度的 33°C。 (5) 環境溫度設在 23±1°C，溫度控制器設定箱內溫度為 36°C。 (6) 環境溫度設在 23±1°C，溫度控制器設定箱內溫度為最高溫。(即溫度控制器的最大值) 3.2.2 試驗步驟：依照試驗環境 3.2.1 所敘述之六個狀況進行下列試驗步驟。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 採用六個溫度感測器⁽¹⁾與一個溫度記錄器連接試驗，試驗點的位置如圖所示，一個感測器置於箱外離保溫箱 1 m 與床等墊高度處，一個置於箱內離溫度計 1.5 cm 處，另四個置於箱內高出床墊表面 10 cm 且各離床墊四個角 5~10 cm，兩感測器相鄰 16 cm 以上。 <small>註⁽¹⁾：溫度感測器之精確度為 0.2°C。</small> (2) 在第 3.2.1 節之各種情況下須連續進行 26 小時，每隔 5 分鐘記錄一次，結束後，必須關機 10 小時以上，至保溫箱內部溫度降至室溫後再進行下一個試驗。 <ol style="list-style-type: none"> (A) 暖機時間：由保溫箱開機後算起，箱內溫度由室溫升至溫度控制器須先設定之溫度，且箱內溫度穩定為止之時間，取六個狀況中時間最長者，即為暖機時間。 (B) 超溫：保溫箱在開機運轉期間的最高溫度值與箱內溫度穩定後的箱內五個溫度感測器之平均溫度差值。取不同的試驗狀況所得數據中之最大值即為超溫。 (C) 溫度差異：溫度穩定後，在保溫箱內五個測定點定點測量 26 小時，記錄該點溫度最大變化量，依 3.2.1 中六個狀況進行試驗，共有 30 個數據，取最大值即為溫度差異。 (D) 溫度恢復：箱內溫度穩定後，保溫箱關機 10 小時以上，至保溫箱內溫度降至室溫(自然下降)，再在相同的設定條件下開機，至溫度穩定後計算前後兩次的平均溫度之差值，取六個數據中最大值即為溫度恢復。 (E) 環境溫度漂移：保溫箱內溫度在相同的設定值下，溫度穩定後，環境溫度由 19±0.5°C 驟升至 23±1°C 計算前後兩次五個感測器之平均溫度差值，依照箱內設定值分別在 33°C、36°C、及最高溫進行試驗，取其中最大值即環境溫度漂移。 (F) 保溫箱內最高溫：依 3.2.1 中所敘述六個狀況進行試驗，取五個感測器所測之最高溫，即為箱內最高溫。 (G) 溫度變化量：箱內溫度穩定後，計算床墊上四個測定點之平均溫度與靠近溫度計之測定點平均溫度之差值，依第 3.2.1 節中所敘之六個狀況，可測出六個數據，取其中最大值為溫度變化量。 (H) 溫度梯度：箱內溫度穩定後，取同一時間箱內五個測定點之間最大差值即為溫度梯度。 		
<p style="text-align: right;">(共 3 頁)</p>		
公 布 日 期 79 年 9 月 24 日	經 濟 部 標 準 檢 驗 局 印 行	修 訂 日 期 80 年 9 月 25 日

- (1) 保溫箱之儲水槽不加水，溫度設定在室溫（ $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ）開機試驗 24 小時，則相對濕度維持在 55%~75%。
- (2) 保溫箱之儲水槽加水 1200 cc~1600 cc，溫度設定在室溫開機試驗 24 小時後，則相對濕度維持在 55%~75%。
- (3) 保溫箱之儲水槽不加水，溫度設定在 33°C 開機試驗 24 小時，則相對濕度維持在 30%~40%。
- (4) 保溫箱之儲水槽加水 1200 cc~1600 cc，溫度設定在 33°C 開機試驗 24 小時後，則相對濕度維持在 40%~60%。
- (5) 保溫箱之儲水槽不加水，溫度設定在 38°C 開機試驗 24 小時，則相對濕度維持在 25%~35%。
- (6) 保溫箱之儲水槽加水 1200 cc~1600 cc，溫度設定在 38°C 開機試驗 24 小時後，則相對濕度維持在 40%~60%。

3.4 聲音強度試驗

3.4.1 試驗環境：環境聲音強度約在 68dB。

3.4.2 試驗步驟

- 3.4.2.1 將聲度表（分貝計）置於保溫箱內床墊中央，開機試驗 1 小時，每隔五分鐘記錄一次（此時外界環境聲音強度為 58dB），測試保溫箱熱機時馬達、風扇運轉所產生的聲音強度。
- 3.4.2.2 在測試環境聲音強度為 68 dB 的條件下，觸動警示裝置發出警示聲響。
- 3.4.2.3 在測試環境聲音強度為 68 dB 的條件下，觸動警示裝置發出警示聲響，測試距離保溫箱 1 m 處的聲音強度為 70 dB~80 dB。

3.5 機殼漏電電流試驗

3.5.1 檢驗方法：利用電源安全分析儀測量保溫箱機殼上裸露的金屬部分。

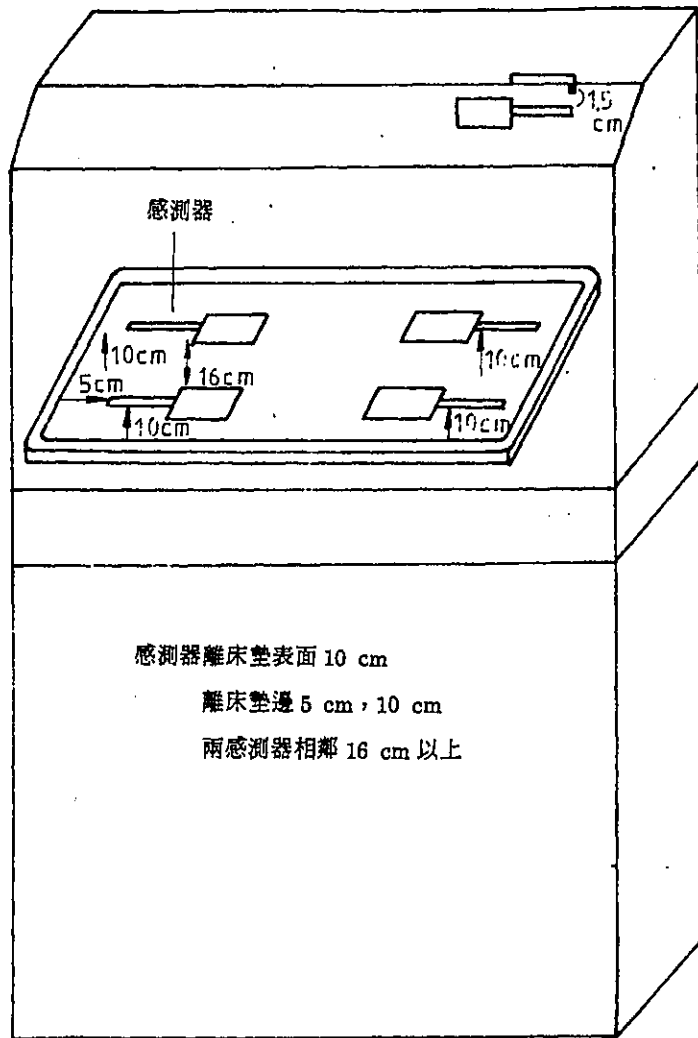
3.6 接地電阻試驗

3.6.1 試驗方法：同第 3.5 節試驗方法。

3.7 警示裝置試驗

- 3.7.1 保溫箱內溫度高於設定值 1°C 或已升至設定值再降下低於設定值 1°C ，是否會發出警示聲，並閃爍紅色警示燈號。
 - 3.7.2 當保溫箱正在運轉，突然斷電或是電源線被拔下，不再供電時，有無發出警示聲。
 - 3.7.3 將運轉中的馬達卡住，風扇停止轉動，馬達警示裝置應及時發出警示聲，並閃爍紅色警示燈號。
 - 3.7.4 保溫箱內溫度高於 38.5°C 時，有無發出警示聲，並閃爍紅色警示燈號，及切斷加熱器電源馬達是否繼續運轉。
- 3.8 絕緣電阻試驗：溫度試驗後之保溫箱，以 500 V 絕緣電阻計測定帶電部與非帶電金屬部間之絕緣電阻。
- 3.9 絕緣耐壓試驗：經第 3.8 節測試後之保溫箱於帶電部與非帶電部金屬間將 50 Hz 或 60 Hz 之近似正弦波交流電壓徐徐增至 1000 V 經 1 分鐘後檢查有無異狀。
- 3.10 電流試驗：以額定頻率，額定電壓之電源電壓加於保溫箱並連續通電 10 分鐘後測其電流值。

圖 例



廢止說明：本標準查無編擬依據，無編擬依據可修訂，主管機關食品藥物管理署尚未採認，鑒於國家標準使用及維護效益，爰廢止國家標準。

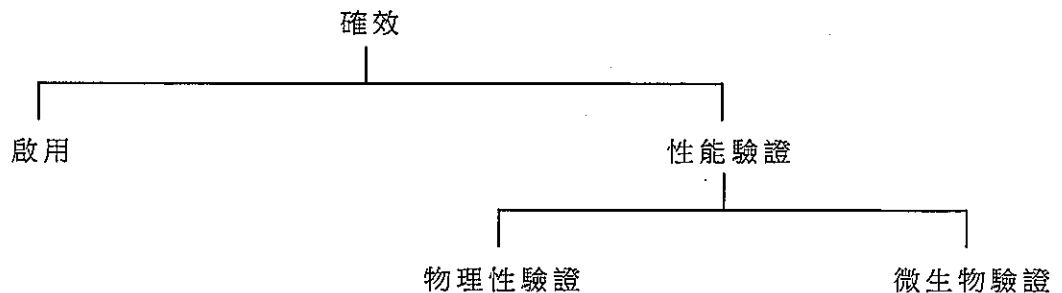
建議案號：廢1060568，草案編號：廢1060694

中華民國國家標準	醫療器材 – 環氧乙烷滅菌確效與例行管制	總號	14708
CNS		類號	T5015
<p>Medical Devices –</p> <p>Validation and routine control of ethylene oxide sterilization</p> <p>1. 適用範圍</p> <p>1.1 本標準建立對醫療器材環氧乙烷滅菌確效與例行管制的規定與指引。 可能超過第 3.2 節所規範特定產品，須特別注意對其安全、品質及效能的特定測試需求。 備考：本標準雖是為醫療器材之滅菌而制定，但亦可適用於其他保健產品。</p> <p>1.2 本標準不包括所有重要製程管制(含滅菌過程)之品質保證系統。</p> <p>1.3 本標準不涵蓋操作者安全(參見 IEC1010-2) 環氧乙烷具有毒性、可燃且具爆炸性。要注意某些國家已制定處理環氧乙烷及其使用的安全規定。 須注意某些國家也已制定法規以限制在醫療器材與產品中環氧乙烷的殘留量。</p> <p>1.4 本標準不包含以環氧乙烷注入或直接將環氧乙烷混入個別產品的包裝或連續的滅菌程序。</p> <p>1.5 本標準不包含決定環氧乙烷殘留量及其反應生成物的分析方法(參見 ISO10993-7)。</p> <p>1.6 本標準不試適用於因環氧乙烷或其它在程序中因殘留環氧乙烷引起不良影響的產品。</p> <p>2. 用語釋義：</p> <p>下列名詞定義適用於本標準：</p> <p>2.1 通氣(Aeration)：為滅菌程序的一部分，在此過程中從醫療器材中去除環氧乙烷及(或)其反應產物直到預先設定的程度。 備考：通氣可在滅菌器及(或)在另一艙中進行。</p> <p>2.2 通氣區域(Aeration Area)：進行通氣之艙或室。</p> <p>2.3 生物指示劑(Biological Indicator, BI)：在主體包裝內含有對相關程序已知耐受性的已接種載體。</p> <p>2.4 校正(Calibration)：將量測系統或器材的未知準確度結果與已知準確度(可追溯至國家標準)的量測系統或器材比較，以檢測、比對、報告或藉調整以除去未確認系統或器材的任何規定性能之差異。</p> <p>2.5 艙(Chamber)：滅菌器中僅供足量產物置放的封閉空間。</p> <p>2.6 啟用(Commissioning)或啟用驗證(Installation Qualification)：取得及保存文件以</p> <p style="text-align: right;">(共 25 頁)</p>			
公 布 日 期 91 年 12 月 9 日	經 濟 部 標 準 檢 驗 局 印 行		修 訂 公 布 日 期 年 月 日

證明設備已符合其規格所提供的功能並安置妥善，同時若依照操作說明進行操作，可在預期的限制範圍內正常運作。

- 2.7 設定條件(Conditioning)：滅菌週期內在導入滅菌劑前對產品的處理程序，以達到預定的溫度及相對濕度，可在大氣壓下或真空下進行。(參見預設條件)。
- 2.8 週期完成(Cycle Completion)：在完成滅菌週期後，艙中的滅菌裝載可以被移出的時刻。
- 2.9 曝露時間(Exposure Time)：滅菌器維持在特定的溫度、滅菌劑濃度、壓力及濕度等範圍內的時間。
- 2.10 氣洗(Flushing)：用以將滅菌劑自滅菌艙及裝載去除的步驟，可採用下列方法：
(1)多次交替加入濾清空氣(或惰性氣體)後抽盡艙內氣體，或
(2)持續通入濾清空氣(或惰性氣體)經過裝載及艙內。
- 2.11 已接種載體(Inoculated Carrier)：置有已知數目試驗微生物的載體。
- 2.12 醫療器材(Medical Device)：包括軟體在內的任何可能單獨或混合使用的儀器、設備、裝置、材料或其它物品，製造廠商意欲適當的使用在人體以達下列目的。
— 診斷、預防、監測、治療或減輕疾病；
— 診斷、監測、治療、減輕或補償傷害或殘障；
— 調查、替換或修正解剖或生理程序；
— 控制受孕。
同時不是經由人體內藥物、免疫或新陳代謝等方式達到它的主要預定作用，但是可以藉由這些方式協助它的功能。
- 2.13 參數式放行(Parametric Release)：基於物理及(或)化學程序資料而不是由樣本測試或生物指示劑結果來宣稱產品為無菌。
- 2.14 性能驗證(Performance Qualification)：證據的取得與文件化，以證明設備在啟用後依程序規定操作時，產生可被接受的產品。
- 2.15 預設條件(Preconditioning)：在滅菌週期前，對艙或室中產品的處理程序，以獲得指定限制值內的溫度及相對濕度。(亦參見設備條件)
備考：此部分的滅菌週期可在常壓下或真空中進行。
- 2.16 預設條件區域(Preconditioning Area)：進行預設條件的艙或室。
- 2.17 程序考驗器材(Process challenge device)：用以模擬最差滅菌測試條件的測試物品。
備考 1：器材的組合方式可以是將生物指示劑放在滅菌劑最難以達到的地方，對於程序考驗的設計與要被滅菌的物件及滅菌程序有關，而生物指示劑應不能干擾此器材的功能。
2：在某些程序考驗器材，可使用已接種載體代替生物指示劑。
- 2.18 程序開發(Process development)：為了界定滅菌程序，根據產品/包裝/裝載型態及(或)設備的限制，所執行研究的文件化流程。
- 2.19 產品相容性(Product compatibility)：滅菌程序的能力達到預期結果而無不利於產品。
- 2.20 參考裝載(Reference load)：組成代表最難以滅菌產品組合之特定滅菌裝載。
- 2.21 再確效(Revalidation)：用以確認已建立確效的文件化程序。

- 2.22 室(Room)：在任一時間可以容納比滅菌器更多產品的封閉區域。
- 2.23 滅菌劑注入階段(Sterilant injection stage)：自第一次引入滅菌劑至艙中開始，並於達到操作壓力設定時結束。
- 2.24 滅菌劑注入時間(Sterilant injection time)：滅菌劑注入階段的持續期間。
- 2.25 滅菌劑去除時間(Sterilant removal time)：在滅菌週期中，滅菌劑從艙中及滅菌裝載去除所需的時間，但並不一定要自個別產品上去除(參見通氣)。
- 2.26 無菌(sterility)：無存活微生物的狀態(參見滅菌)。
備考：實際上，無法證明絕對無微生物的存在。
- 2.27 無菌的(sterile)：無存活微生物(參見滅菌及第 2.26 節備考)。
- 2.28 滅菌(sterilization)：用以使產品無存活微生物的已確效程序。
備考：在滅菌過程中，微生物的死亡可利用指數函數表示，所以在任一產品上的活菌數，可以用機率來表示，雖然機率可以降至很低，但絕不可能降至零，可以用無菌保證度(SAL)來表示此機率。
- 2.29 無菌保證度(sterility assurance level; SAL)：經過滅菌程序後在產品上可能存在的活菌機率。
備考：SAL 通常以 10^{-n} 表示。
- 2.30 滅菌週期(sterilization cycle)：對密閉艙所進行的處理程序，包括去除空氣，設定條件(若採用)、注入滅菌劑，曝露於環氧乙烷、去除環氧乙烷及通氣(若採用)。
- 2.31 滅菌裝載(sterilization load)：同時放置在同一滅菌艙內將或已滅菌的物品。
備考：滅菌裝載可能含一個以上的製造批次。
- 2.32 滅菌程序(sterilization process)：完成滅菌所需的所有處理程序，包括預設條件(若有用)、滅菌週期及通氣。
- 2.33 可用的滅菌艙容積(usable sterilizer chamber volume)：在滅菌艙室內部不受限於固定或可移動零組件(如裝載架、輸送檯等)，且可用以置放滅菌裝載的空間，以高度、寬度、深度表示。
- 2.34 確效(validation)：文件化程序，用以獲得、記錄及判讀結果，以證明程序能一致性的產生符合預定規格的產品。
備考：確效是由啟用與性能驗證所組成的程序，這些名詞的相關性如下所示。



3. 通則

將滅菌的醫療器材須在確保維持低生物負荷的狀況下製造，此規定可使用 CNS 12681 [品質管理系統-要求] 或 CNS 12682 [品質系統-生產、安裝及服務之品質保證模式] 的品質系統達到。

本標準所規定的程序及說明的文件，須依照 CNS 12681 或 CNS 12682 的規定施行。

3.1 人員

負責設備維護(參見第 3.4.1 節)、確效及例行管制環氧乙烷滅菌及產品放行的人員須具備 CNS 12681 第 6.2 節所規定的資格。

3.2 程序開發及產品相容性

3.2.1 在使用新的或變更的產品、包裝、裝載型態或滅菌程序前，須明定待確效的滅菌程序並文件化。

並證明其相當於先前已確效過產品、包裝或裝載型態須視為符合此規定，任何相當的證明須文件化。

3.2.2 產品及包裝須設計成可以去除空氣並讓蒸氣與環氧乙烷進入，須指明在產品內最不容易達到滅菌的位置。

3.2.3 須證明指定的滅菌程序不會影響產品的正常功能及其包裝。

3.2.4 若允許再滅菌，則須評估其效應。

3.3 滅菌程序

滅菌程序須包括預設條件及(或)設定條件、滅菌週期及通氣。

3.3.1 預設條件及(或)與設定條件

預設條件及(或)須在管制狀況下進行一固定時間，以在裝載內達到指定的溫度及相對濕度(參見附錄第 A 3.1 節)。

於設定條件期間，滅菌器內濕度須由引入蒸氣產生。

3.3.2 滅菌週期

滅菌週期須包括：

- (1) 去除空氣；
- (2) 設定條件(若採用)；
- (3) 滅菌劑的注入；
- (4) 在曝露時間內，指定條件的維持；
- (5) 去除滅菌劑；
- (6) 氣洗(若使用)；
- (7) 引入空氣至常壓。

3.3.3 通氣

產品須保持在指定條件下一指定的時間以達通氣目的(亦參見第 4.3.4 節)。

通氣可以在滅菌器中或在另一艙或室中進行。

3.4 設備

3.4.1 用於環氧乙烷滅菌的設備，包括預設條件區域在內的規格皆須文件化。

備考：對於滅菌器的設計規格，可由國家或國際標準機構或由相關標準建立。

3.4.2 對於滅菌劑在使用前與使用時的儲存狀況須保證其品質、成分與規格符合。

3.5 校正

由於滅菌程序之例行管制及確效的所以管制、顯示、記錄儀器之校正的有效系統須予制定、文件化及維護。此一系統須符合 CNS 12861 的規定。

3.6 維護

3.6.1 預防性維護須予規劃，且依文件化程序執行。對每一預定的維護工作及執行頻率皆須明定與文件化。

- 3.6.2 在所有維護工作沒有徹底完成並記錄前，設備(參見第 3.4.1 節)不可用於處理醫療器材。
- 3.6.3 維護的紀錄文件須依 CNS 12861 或 CNS 12862 之規定保存。
- 3.6.4 所有維護方式、維護程序及維護紀錄皆須由指定人員定期審視 (參見第 4.1 節)。

4 確效

4.1 通則

確效之程序須文件化並依 CNS12681 及 CNS 12862 規定保存確效之紀錄。

4.2 啟用

- 4.2.1 啟用前須證明預設條件(若採用)、滅菌及通氣設備均符合設備的規格。
- 4.2.2 始啟用前須完成所有管制、顯示及記錄滅菌程序的儀器之校正。

4.3 性能驗證—物理性

- 4.3.1 除非產品、包裝或裝載型態的組合證實與已確效者相當，物理性的性能驗證須在使用新的或變更的產品、包裝、裝載型態、設備或程序參數時執行。此相等性的證明須予文件化。
- 4.3.2 用於物理性能驗證的產品須與例行滅菌程序使用的包裝相同。
- 4.3.3 完成預設條件(若採用)至滅菌週期開始間的最長間隔時間應予確立並文件化。
- 4.3.4 物理性能驗證須證實：
 - (1)在指定的預設條件時間終止時，滅菌裝載的溫度及濕度範圍都在預設條件之文件規定範圍內；
 - (2)加入蒸氣後濕度與壓力增加間的相關性；
 - (3)在加入滅菌劑到滅菌艙時，滅菌裝載的溫度與濕度範圍都在滅菌程序文件規定範圍內；
 - (4)滅菌氣體已加入滅菌艙中；
 - (5)溫度、濕度及其他可應用的參數都在滅菌程序規定範圍內；
 - (6)在整個曝露時間內，能維持滅菌裝載所指定的物理條件。
 - (7)在通氣期間，滅菌裝載在指定的溫度範圍內。
- 4.3.5 在通氣後須依文件化程序測定環氧乙烷殘留量及(或)其反應物產量，以證實低於規定的限制值。

4.4 性能驗證—微生物性

- 4.4.1 除非產品、包裝或裝載型態的組合證實與已確效者相當，微生物的性能驗證須在使用或變更產品、包裝、裝載型態、設備或程序參數時執行，此相等性的證明須予文件化。
- 4.4.2 生物指示劑的適用性須確立並文件化。
- 4.4.3 用於微生物性能驗證的產品包裝，須與例行滅菌使用的包裝相同。
- 4.4.4 微生物性能驗證須符合 CNS 14622-1 [保健產品之滅菌-生物指示劑—第一部分：通則]，由生物指示劑的不活化來證實產品滅菌程序的適合性。生物指示劑須放置於整個滅菌裝載中較例行指定滅菌週期致死性較低的代表性位置以達無菌的保證。

4.4.5 若設計用以模擬產品的程序者考驗器材配合指示劑使用以進行環氧乙烷滅菌之例行性監測，則須證明此程序考驗器材的適用性。

4.4.6 用於環氧乙烷滅菌的指示劑，須在預設條件前(若採用)置入滅菌裝載中，且在滅菌週期中保持原位。

4.4.7 須制定產品的生物負荷並文件化，未來將制定標準涵蓋微生物方法確效及例行管制。

4.5 確效證明

4.5.1 確效報告須文件化，且須由負責制訂、審查及核定此報告的人員共同簽署。確效報告須依 CNS 12681 或 CNS 12682 的規定保存。

4.5.2 確效報告須包含或參照指定的已確效產品與環氧乙烷滅菌程序的文件化規格，此報告亦須包含下列各項的數值及容許範圍。

4.5.2.1 預設條件(若採用)：

- (1)時間、溫度及濕度；
- (2)允許進入預設條件的產品最低溫度；
- (3)在預設條件區內產品的裝載型態與間隔；
- (4)滅菌裝載之溫度及濕度；
- (5)自預設條件移出裝載到滅菌週期開始間所允許的最長時間。

4.5.2.2 若採用設定條件時(參見第 3.3.1 節)：

- (1)若採用時起始之真空度及其達成所需之時間；
- (2)保持真空的時間；
- (3)時間、溫度、壓力及濕度；
- (4)滅菌裝載的溫度及濕度。

4.5.2.3 滅菌：

- (1)滅菌劑注入時上升的壓力，滅菌劑注入時間及最終壓力；
- (2)測定環氧乙烷濃度除根據壓力上升外，至少再採用下列方法之一：
 - (a)耗用的滅菌劑之量；
 - (b)耗用的滅菌劑體積；
 - (c)直接分析艙內氣體。
- (3)艙內溫度；
- (4)曝露時間；
- (5)滅菌裝載的溫度。

4.5.2.4 通氣：

- (1)時間及溫度；
- (2)艙及(或)室中壓力的改變(如果有)(參見第 3.3.3 節)；
- (3)空氣或其他氣體的交換率；
- (4)滅菌裝載的溫度；
- (5)艙及(或)室內產品裝載型態及間隔。

4.6 再確效

4.6.1 確效及任何隨後的再確效資料，須至少每年檢討一次，且決定再確效的範圍並文件化。

檢討確效及再確效的步驟須文件化並保存其紀錄。

4.6.2 再確效的報告須文件化，且須由負責制訂、審查及核定原始確效報告的相同職務人員共同簽署。(參見第 4.5 節)

5. 程序管制及監測

5.1 每一滅菌週期的資料皆須記錄並保存，以證實符合滅菌作業程序規格。這些資料須至少包括：

- (1) 預設條件區域的溫度及濕度(若採用時)，應監測與記錄最難達到指定狀態的位置；
- (2) 自每一滅菌裝載的預設條件(若採用時)之開始時間及移出裝載時間；
- (3) 每一滅菌裝載之滅菌週期開始時間；
- (4) 在滅菌週期中，由滅菌艙中代表性位置所量測的溫度與壓力；
- (5) 氣態滅菌劑確已進入滅菌艙中的證明；
- (6) 環氧乙烷的用量或滅菌艙中環氧乙烷濃度的量測；
- (7) 曝露時間；
- (8) 通氣時間、溫度及壓力的變化和(或)及通氣時的空氣供應操作(若採用時)；
- (9) 環氧乙烷滅菌指示劑的試驗結果(參見第 5.3 節)。

5.2 所有紀錄須依 CNS 12681 或 CNS 12682 規定保存

5.3 用於監測滅菌程序的環氧乙烷生物指示劑及其回復之培養基與培養條件須符合 CNS 14622-1。

5.4 須定期評估生物負荷量。

6. 產品放行

6.1 傳統式放行

6.1.1 指明用於特殊滅菌裝載之滅菌程序一致性的準則須文件化，這些準則須包括：

- (1) 符合物理週期的規格
- (2) 環氧乙烷滅菌處理後的生物指示劑，經培養後無試驗微生物的生長(參見第 5.3 節)。

6.1.2 若發生下列情形之一，則須認定產品為不合格，並須依 CNS 12681 規定處理。

- (1) 物理週期變數超出文件中的容許範圍；
- (2) 任何滅菌處理後的生物指示劑，經培養後顯示有試驗微生物的生長。

6.2 參數式放行

備考：當滅菌程序操作例行性採用參數式放行時，本節的內容用於補充和(或)修改第 3 到 6.1 節規定。

6.2.1 微生物性能驗證

除了第 4.4 節之外有下列規定：

須執行微生物驗證可藉由方法 A(參見第 6.2.1.1 節)或方法 B(參見第 6.2.1.2 節)，測定滅菌週期的致死性來達成。

若本滅菌程序使用其他產生相同程序參數的滅菌艙時，這些滅菌艙除了經全部的物理性能驗證外，須以下列之一驗證：

(1)與原滅菌艙相同之方式；

(2)使用簡化的微生物性能驗證，其證實達到微生物致死性之規定程度。

6.2.1.1 方法 A：存活曲線法

使用存活微生物直接計數方法繪製存活曲線來決定滅菌週期致死性。

除時間外，其他所有程序參數均維持不變情況下存活曲線上至少應包括五點不同級的環氧乙烷曝露時間。起始菌數(即在存活曲線上之時間零點)應在生物指示劑曝露於環氧乙烷注入前之所有階段時來測定。

這些數據能夠算出試驗微生物達成特定存活機率所需的環氧乙烷曝露時間。

6.2.1.2 方法 B：部分陰性法

環氧乙烷滅菌指示劑須在環氧乙烷逐漸變化的曝露時間下作用，除了時間之外所有的參數維持不變。在曝露後，測試樣品直接浸入適當的培養基中進行檢測。培養後依未呈現生長的樣品比例計分，至少應使用七種曝露狀況，包括：

- (1)至少有一組樣品，其所有測試樣品呈現微生物生長；
- (2)至少有四組其部分樣品呈現微生物生長；
- (3)至少有二組樣品未觀察到微生物生長。

D 值可由附錄第 B.7 節的方法所得到的結果計算之。試驗微生物存活達成指定的存活機率的曝露時間須由 D 值計算得到。

6.2.2 確效證明

第 4.5.2 節的規定由下列替換。

確效報告須包含或參照環氧乙烷滅菌程序的文件化規格，此規格須包含詳細裝載型態及下列數值與範圍：

6.2.2.1 若採用預設條件時(參見第 3.3.1 節)：

- (1)時間、溫度及濕度；
- (2)允許進入預設條件的產品最低溫度；
- (3)在預設條件區內產品的裝載型態與間隔。
- (4)滅菌裝載的溫度及濕度；
- (5)自預設條件移出裝載到滅菌週期開始間所允許的最長時間。

6.2.2.2 若採用設定條件時(參見第 3.3.1 節)：

- (1)若採用時，起始之真空度及其達成所需之時間；
- (2)保持真空的時間；
- (3)時間、溫度、壓力及濕度；
- (4)滅菌裝載的溫度及濕度。

6.2.2.3 滅菌：

- (1)滅菌劑注入時上升的壓力、滅菌劑注入時間及最終壓力；
- (2)直接分析滅菌艙內氣體測定之環氧乙烷濃度；
- (3)艙內溫度；
- (4)滅菌裝載的溫度；
- (5)在曝露時間內添加滅菌劑的次數(若適用)；
- (6)曝露時間。

6.2.2.4 通氣：

- (1)時間及溫度；
- (2)艙和(或)室中壓力的改變(如果有)；
- (3)空氣或其他氣體的交換率；
- (4)滅菌裝載的溫度。

6.2.3 再確效

除了第 4.6 節規定之外，有下列規定：
滅菌程序的再確效須包括微生物再驗證。

6.2.4 例行管制及監測

第 5.1 節的規定以下列替代。

每一滅菌週期之資料皆須記錄並保存，以證明符合滅菌程序規格，這些資料須至少包括：

- (1)監測並記錄預設條件區域中(若採用)，一個可以代表最難以達到指定狀況位置的溫度與濕度；
- (2)預設條件時滅菌裝載中的溫度；
- (3)每一滅菌裝載開始的時間及自預設條件(若採用)移出滅菌裝載的時間；
- (4)每一滅菌裝載開始滅菌週期的時間；
- (5)自預設條件(若採用)移出滅菌裝載到開始滅菌週期的間隔時間；
- (6)滅菌週期中滅菌裝載的溫度；
- (7)直接量測設定條件中(若採用)的濕度；
- (8)滅菌週期的艙壓；
- (9)最少兩點的艙內溫度；
- (10)顯示氣態滅菌劑確已被注入滅菌艙的證據；
- (11)分析測定艙中環氧乙烷的濃度；
- (12)曝露時間；
- (13)通氣期間的時間、溫度或壓力變化(若發生)及(或)空氣供應的操作(若採用)；
- (14)滅菌週期內循環系統(若採用)運作的顯示。

第 5.3 節之規定不適用於參數式放行。

第 5.2 節及第 5.4 節規定則適用。

6.2.5 產品放行

第 6.1 節的規定不適用參數式放行。

如果物理性週期變數不在文件容許範圍內，則視為與規格不符，並須依 CNS 12681 相關章節處理。

附錄 A (參考資料)

滅菌的一般觀點

對環氧乙烷滅菌應該謹慎考慮下面的一般觀點。

備考 14：在這些附錄準則中所適用的本標準條款，將由中括弧的相關章節數字所指明。

A.1 人員

依執行滅菌作業而需要不同程度資格、訓練與經驗的人員。當作整體品質保證系統一部分的一般訓練準則可引用 CNS 12684。

具備下列職責的人員應接受訓練且取得必要的資格：

- (1) 生物試驗；
- (2) 設備安裝；
- (3) 設備維護；
- (4) 物理性能驗證；
- (5) 行滅菌器的操作；
- (6) 校正；
- (7) 程序設計；
- (8) 設備規格；

或其他適用之領域。

A.2 滅菌程序開發和產品相容性〔3.2〕

A2.1 特殊醫療器材滅菌程序之開發需制訂有效並與醫療器材相容的滅菌程序。因此，在最初研究產品相容性及用以驗證及(或)使滅菌程序最佳化的實驗，可在產品設計的階段進行。

備考：CNS 12681 中明定關於包括醫療器材設計在內的品質系統要求。

A.2.2 環氧乙烷滅菌過程中，產品可能受制於如真空與壓力的改變、溫度上升與濕度變化等環境因素。產品亦可能與環氧乙烷和使用的稀釋氣體起反應。產品設計應確保在滅菌條件的預期曝露範圍內，不會損害其功能性和安全性。此外，高濕度和壓力變化可能影響包裝密封強度而導致完整性的破壞。

A.2.3 於醫療器材滅菌程序的選擇，應包括影響程序有效性所有因子的考量。

可考慮下列：

- (1) 使用的滅菌設備；
- (2) 使用滅菌設備能達到的滅菌條件範圍；
- (3) 用於其他產品之滅菌程序；
- (4) 環氧乙烷殘留量及(或)反應物產量的規定；
- (5) 滅菌程序開發試驗的結果(參見第 A.2.4 節)

A.2.4 滅菌程序開發可包括下列要素：

- (1) 定在預設條件期間達到指定條件之溫度與濕度所需的時間(若將採用預設條件時)。
- (2) 定滅菌程序變數的限制值(參見第 3.3 節和第 A.3 節)。

- (3) 建立由產品在滅菌週期中的生物負荷考驗之估計，且用於性能驗證和例行監測的生物指示劑之適用性應予確定(參見本節備考);
- (4) 定在指定條件下達到充分去除氣體的最低通氣時間，以使環氧乙烷和其反應產物低於或等於 ISO 10993-7 所制定之值。

備考：生物負荷估計的規定與指引將在未來的標準制定。

由於滅菌程序的開發，可使得滅菌程序明確。此滅菌程序的適用性是由性能驗證的研究予以證實(參見第 4.3 節和第 B.3 節、第 4.4 節和第 B.4 節)。

A.3 程序 [3.3]

A.3.1 設條件和設定條件 [3.3.1]

A.3.1.1 生物對環氧乙烷去活化的抵抗力係受其水分含量影響。因此管制與監控產品曝露的空氣濕度，係為了平衡在局部狀況下微生物的水份含量，在開始滅菌週期之前，通常會在確定的溫度與濕度對產品做預設條件處理，此處理可縮短滅菌週期的期間。

預設條件區應與滅菌器、裝配區及包裝區分開。

預設條件於滅菌週期前(但不屬於滅菌週期之一部分)，可在滅菌艙內或在另可在一預設條件區進行，使用另一區進行預設條件處理是常見的。

預設條件區應具易於清潔和耐用的表面。

預設條件區的設計和建構應具有隔離及識別不同滅菌裝載的設施，並有管制產品與人員進出的設施。預設條件區應緊鄰滅菌器以利於產品的快速運送。

建議預設條件區應具有輔助空氣循環環繞滅菌裝載與整個區域。

A.3.1.2 設條件區的門保持開啟的時間應予限制，若具有其他供人員進出的門應能自動關閉。當門維持開啟時，應提供警告操作人員的方式。可使用在預設延遲後自動啟動聽覺及(或)視覺的警報器。

A.3.1.3 因為利用霧化未加熱水之噴霧濕潤器(如旋轉圓盤增溼裝置和噴霧器)可能是微生物污染的重要來源，所以使用蒸氣注入達到潮溼是較佳的方法(參見第 3.3.1 節)。在預設條件期間因無法以注入蒸氣來濕潤，應對注入水及其產生設備進行微生物管制，以防止產品污染增加。蒸氣滅菌器規定的蒸氣品質(參見 CEN/TC 102 所制定之 EN285)適用於預設條件及設定條件的濕潤。

預設條件相對濕度超過 30 % 的滅菌艙常用於潤濕裝載，依滅菌的產品指定其相對溼度，應考慮過高的相對濕度對產品及包裝可能的損害。

在氣體曝露前，利用產品加溫和加濕以確立產品可再現的溫度及含水量。最短滯留時間以確保達到規定的條件。若適用時，需制定裝載從預設條件移出至滅菌週期開始之間的最長時間，常用的運送時間為 60 min 或更短。

A.3.1.4 設條件區域的溫度和濕度，應使置入滅菌器的滅菌裝載溫度和濕度不至於低到造成凝結而需長時間加熱，也不至於高到需調整滅菌器週期的溫度控制。

當預設條件的結束時，在滅菌裝載內所作量測的溫度與濕度範圍分別應不超過 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 及 $\pm 15\%$ 濕度。實際溫度與濕度範圍應在物理性能驗證時證實

(參閱第 4.3 和第 B.3 節)。

A.3.2 滅菌週期 [3.3.2]

A.3.2.1 滅菌程序內應予考慮的物理性能因子，包括：

- (1) 到達之真空度及其速率。
- (2) 艙的滲漏速率(在低於大氣壓週期之真空下或在高於大氣壓週期之真空及壓力下進行)。
- (3) 設定條件期間，因蒸氣注入所引致的壓力上升。
- (4) 在滅菌劑注入時，指定壓力的到達速率及壓力的上升與欲監控環氧乙烷濃度的因子之相關性。
- (5) 用以去除環氧乙烷的真空度及其速率。
- (6) 空氣(或其他使用於此階段滅菌週期的任何氣體)注入時，壓力的到達速率及壓力的上升。
- (7) 最後這兩個階段的重複次數及在後續重複中的任何變化。

A.3.2.2 因為在靜態情況下環氧乙烷和空氣混合不良，為達到具有再現性之環氧乙烷分佈可遍及滅菌艙及滅菌裝載，在滅菌劑注入前需先控制殘留艙中的空氣含量。使用純環氧乙烷或可燃的氣體混合物時通常可利用高度真空除去氣體，但對於不能用高度真空排除空氣的產品，則通常採用非易燃的環氧乙烷/稀釋的滅菌劑混合物。通常可藉由抽真空排除空氣，但亦可基於特殊安全的考量而利用氣體置換以去除空氣，需建立及確效清除條件所需的氣體濃度。

在環氧乙烷氣體曝露作用期間，空滅菌艙內記錄的溫度範圍，應小於或等於設定點的 ± 3 °C。在整個曝露作用期間，滅菌裝載應達到最低的指定溫度，且在任何曝露作用時間，產品裝載的溫度範圍應小於或等於 10 °C。

A.3.3 通氣 [3.3.3]

環氧乙烷和其反應物的殘留物可能具有危險性，製造商必須知道產品中可能產生殘留物。溫度、留滯時間、強制空氣循環、裝載特性、產品和包裝的材質都會影響通氣的效率。

通氣可以在滅菌器內、另一個區域或兩者之組合中進行。

A.4 設備 [3.4]

A.4.1 於儲存環氧乙烷或滅菌劑氣體混合物的鋼瓶、槽或卡匣的區域應安全且通風的。

備考：應符合相關主管機關對環氧乙烷儲存的規定。

當週遭環境的溫度變動大於供應商所建議的範圍時，環氧乙烷的容器儲存區域應提供溫度控制。

如果滅菌器的環氧乙烷供應來自定期補充的大量儲存槽，儲藏槽應具取樣分析的裝置、完全清空環氧乙烷的儲藏槽的方法與不慎污染事件或高分子聚合物過度累積時的清潔方法。

A.4.2 滅菌週期的設定條件階段期間，獨立監控濕度係監控設定條件的較好方法。在滅菌器內測量濕度的其他方法，包括在蒸氣注入期間透過監控壓力上升而解讀其數值。利用壓力上升方法則須注意確保與濕度的正確關係。

- A.4.3 於注入滅菌劑到滅菌器的系統，應裝置氣化器以防止液態環氧乙烷進入滅菌器艙中。
- A.4.4 量測從氣化器流至滅菌艙的環氧乙烷氣體溫度，以證明氣態環氧乙烷的生成。當溫度低於預設值時，可經由控制一自動封閉閥阻斷環氧乙烷的供應，以避免液態環氧乙烷流入滅菌艙。在確效的過程中有充分的數據產生證實進入滅菌艙之滅菌氣體溫度與氣化器、溫度、滅菌劑流量等氣化器控制參數的相關性，對氣化器進行例行管制可確保只有氣態環氧乙烷能流入滅菌艙。
- 以強制循環方式達成滅菌艙內部的均勻分佈狀態（參見 A.3.2 節）。
- A.4.5 量艙溫至少應用兩支探針，其中至少有一支探針應置於啟用驗證期間測定之滅菌艙內溫度最低處或在另一相關位置。第二支溫度探針如置於與第一支探針相同之區域時，可驗證記錄系統的功能。
- A.5 校正與維護 [3.5]
- A.5.1 不論使用何種滅菌週期，所有的滅菌艙都應進行滲漏試驗，以做為預知保養計劃的一部分。若自動滲漏試驗為操作週期的一部分時，則應在明定的間隔時間確認此自動系統的正确功能。
- A.5.2 預知保養進度表內應包括更換進入滅菌艙空氣的過濾器，同時視實際操作環境情形而詳細訂定更換頻率。過濾器之更換間隔設定應根據製造商的建議、實際操作狀況及滅菌器的性能而決定。氣化器內壁表面的清潔/更換應包括在預知保養進度表內。
- A.5.3 需特別考慮選用於環氧乙烷滅菌過程中所用之濕度感測器，應考慮的因子有下列幾點：
- (1) 感測器的性能會受到環氧乙烷吸附的不良影響，宜採行下列之一的預防措施，在環氧乙烷通入滅菌艙之前將感測器與滅菌艙隔離或移出感測器，以適當方法排除吸附氣體等措施。
 - (2) 感測器已移出並進行排氣後，應至少以量測範圍內兩代表點進行再校正。

附錄 B (參考資料)

確效

B.1 通則 [4.1]

確效是包括啟用驗證及性能驗證在內的完整程序，這些項目之間的相關性在第 2.3.4 節之備考中說明。

啟用驗證用以證明設備符合指定規格，而性能驗證用以證明當以通過啟用驗證的設備配合書面程序使用時可生產出可接受的產品。

B.2 啟用驗證 [4.2]

B.2.1 預設條件

啟用驗證係在空的預設條件區內進行，以證實符合設計要求。

整個滅菌裝載所佔據區域的空氣循環型態應予以測定，可利用煙霧試驗及結合空氣變化率之計算及風速計的測定而完成。

應持續監測遍及預設條件區各處之溫度與濕度一段足夠長的時間，以證明其數值具有代表性，應測定分佈在預設條件區域內各點的溫度及濕度。所選擇監測位置應包括任何可能的預設條件區域的邊緣位置，且對這些位置至少要使用兩支溫度探針及一支濕度感測器。(由實務經驗，已獲知對每 2.5 m³ 之預設條件區域，用一支溫度探針及一支濕度感測器即可對此空的區域提供足夠的狀態資訊。)

B.2.2 設定條件

經預設條件處理過的產品可能會在滅菌週期的抽真空階段中失去水份，因此在設定條件中可以蒸氣注入方式維持濕度。

設定條件的啟用驗證通常與滅菌器的一般性啟用驗證同時進行(參見第 B.2.3 節)。

B.2.3 滅菌

B.2.3.1 以空的滅菌器艙進行啟用驗證，以確立影響滅菌效果因子的操作限度，所得的數據資料再用於性能驗證上。

如果以惰性氣體取代環氧乙烷，在評估結果時應考慮相對熱容量的差異。

B.2.3.2 空的滅菌艙室內壁的溫度分佈圖應直接將溫度感測器貼附於壁面量得，此外亦應測定滅菌艙內空間的溫度分佈。所用溫度感測器的數目應能提供的內壁及空間內完整的溫度分佈圖。此數目依滅菌器的設計和指定的滅菌程序而定，通常對於這些溫度量測的驗證作業使用如下述的感測器數量：

- (1) 對具可使用滅菌艙容積等於或少於 5 m³ 之艙室，至少要十支均勻分佈的感測器。
- (2) 對於可使用滅菌艙容積大於 5 m³ 者，艙內每增加一立方公尺容積至少增加一量測點。
- (3) 對於可使用滅菌艙室容積大於 10 m³ 的艙室，至少需有 20 支溫度感測器。

溫度感測器應置於可能出現最大溫度差異的位置，例如艙室中未加熱的部分或門及蒸汽或氣體的人口附近。剩下的溫度感測器應平均分佈於滅菌艙中。

B.2.3.3 影響滅菌程序的物理性因子，應在空艙下測定，這些因子包含：

- (1) 到達的真空度及其速率；
- (2) 艙的滲漏速率(在低於大氣壓週期之真空下或在高於大氣壓週期之真空下及壓力下進行)；
- (3) 於設定條件期間，因蒸氣注入所引致的壓力上升；
- (4) 在環氧乙烷注入時，指定壓力的到達速率及壓力的上升與欲監控環氧乙烷濃度的因子之相關性；
- (5) 用以去除環氧乙烷的真空度及其速率；
- (6) 在空氣(或其他使用於此階段滅菌週期的任何氣體)注入時，壓力的到達速率及壓力的上升；
- (7) 最後這兩個階段的重複次數及在後續重複中的任何變化。

啟用驗證亦應測定相關支援系統之性能。例如，供應的蒸氣品質、滅菌劑氣化器達到最低輸入氣體溫度的能力、供應到滅菌器的過濾空氣及水的可靠性及在最大滅菌裝載狀態下維持供應所需品質的蒸氣產生器之性能等，均應予證實。

應重複進行相同的週期以證實管制的可重複性。

B.2.4 通氣

通氣區溫度分佈應比照預設條件區的建議方式予以測定(參見前述啟用驗證的預設條件)。也應測定流經此區域的空氣流速及流動方式。

B.2.5 重複啟用驗證

在發生下列事件時：

- (1) 可能影響滅菌設備的工程作業實行之後，或
- (2) 滅菌設備已有一段時間未曾使用，以致於關鍵零組件的性能可能受到影響。

滅菌設備應再次進行啟用驗證。之後正式審核書面資料並予以文件化，以決定是否應再度實施性能驗證。

若滅菌器的性能在重新啟用驗證時超出現行滅菌程序規格範圍，應找出其可能原因。

B.2.6 最初微生物考驗

最初的生物指示劑試驗可在空艙中與物理性試驗同時實施。在啟用驗證期間實施此類試驗可在性能試驗前提供滅菌器性能的資訊，但所獲得的數據不能用於決定與最終產品的無菌性。

當在空艙中使用生物指示劑時，重要的是把生物指示劑曝露在滅菌程序中計畫的預設條件及設定條件階段。

B.3 物理性能驗證〔4.3〕

產品、包裝或滅菌程序有下列顯著改變的實例時，應予驗證：

- 包裝；
- 產品設計；

- 滅菌裝載的型態或密度；
- 滅菌的設備；
- 程序週期。

以上改變對滅菌程序中各階段的影響包括預設條件及通氣均應予以確定。由啟用驗證的結果，用來指出在性能驗證時那些特性需特別調查。

B.3.1 預設條件

B.3.1.1 性能驗證應在預設條件區域明定最大的裝載及常態性部分裝載下進行。性能驗證的實施應以書面程序明定的裝載型態及貨盤區隔。

B.3.1.2 產品應在明定的最低(或在有些情況小於)操作溫度下進入預設條件以進行性能驗證研究。若產品溫度在預設條件前可能會有變化，例如因輸送至遠距離設備進行滅菌，則可能需考慮產品經歷溫度範圍。

滅菌裝載的溫度與濕度分佈應由滅菌裝載達到最低預定溫度及濕度所需的時間過程中得到。亦應制定由滅菌裝載內在最長的預設條件允許期間後所得到的溫度及濕度，以證實所採用的最長允許預設條件時間會達到規格條件的範圍內。使用感測器的數量應能提供滅菌裝載的完整圖譜。感測器的數目依預設條件區域的設計、啟用驗證的數據及滅菌程序規格而定。一般性能驗證作業使用下列感測器數量進行量測：

- (1) 滅菌裝載公稱容積在一般小於 2.5 m^3 時，使用五支溫度探針和兩支濕度感測器；
- (2) 產品體積超過 2.5 m^3 時，每 2.5 m^3 加裝兩支溫度探針和一支濕度感測器；
- (3) 對於容納超過 50 m^3 產品的預設條件區域，探針不需再以每 2.5 m^3 的比例增加，但必須有充份設置以確認每一滅菌裝載均能達到指定的滅菌狀態。

溫度和濕度的感測器應置於單容器內及任何其它放在滅菌器之包裝內。

B.3.2 設定條件

在預設條件中物理性能驗證的施行準則(參見第 B.3 節)亦適用於設定條件的性能驗證。通常這些驗證作業的量測使用下列數目的探針：

- (1) 對於可用滅菌容積為 5 m^3 或更小的滅菌艙，至少要有十支均勻分佈探針；
- (2) 對於可用滅菌容積大於 5 m^3 者，每增 1 m^3 至少應增加一個量測點；
- (3) 對於滅菌容積大於 10 m^3 者，至少要有 20 支溫度感測器。

B.3.3 滅菌

為確保能證實設定條件的適當性，用做性能驗證產品的溫度應等於或低於產品裝載進入滅菌器的指定最低溫度。當採用預設條件時，產品應在最短指定時間達成預設條件。

每一滅菌器的裝載型態應文件化。在裝載型態中容許產品的組合應文件化。若對於每一類型產品的滅菌相對困難度及滅菌週期對每一類型產品的影響(如環氧乙烷的吸收)已有足夠的認識，參考裝載可予指定且做為確效用途。新的產品應與此參考裝載比較，如判斷為較難滅菌時，則應進行完整的性能驗證研究。

對每一種裝載型態及參考裝載應測定其滅菌裝載的溫度分佈圖譜。由實務經驗得知，使用與啟用驗證期間相同數目之探針即可提供在空艙中的溫度分佈圖譜。整個滅菌裝載中探針位置應選擇以測量出最大的溫度變異，並考慮啟用驗證期間的熱點及冷點位置。

物理性能表現因子應針對指定的裝載型態進行測定，以便制定操作規格，這些因子應包含在第 B2.3 節所引用的因子。

B.3.4 通風

備考：環氧乙烷及其反應物之可接受的界限不在本標準範圍內；關於產品生物相容性是屬於 ISO 10993 的範圍。

在通氣過程中，滅菌裝載內溫度的量測應超過滅菌裝載溫度達到穩定的時間。

B.4 微生物性能驗證〔4.4〕

產品、包裝或滅菌程序有下列顯著改變的實例時，應予驗證：

- 包裝；
- 產品設計；
- 滅菌裝載的型態或密度；
- 滅菌的設備；
- 程序週期。

以上改變對滅菌程序中各階段的影響包括預設條件及通氣均應予以確定。

由啟用驗證與物理性能驗證的結果，確認在微生物性能驗證時需特別注意的相關特性。

生物指示劑的合適性可由多種方法顯示，方法的選擇取決於生物負荷量估計值及確定其特性範圍。無任何單一建議方法可適用所有產品；下列方法可做為指標：

- (1) 當生物負荷量估計同時附有微生物鑑定資料時：D 值由文獻資料中細菌群的耐受性部分獲得或決定。將生物負荷量去活化到指定的無菌保證度所需的時間，可與生物指示劑所得結果進行比較，以確定生物指示劑的合適性。
- (2) 當未進行微生物鑑定且生物負荷量低時(如小於 100)：生物指示劑的合適性可由目視檢查，但為了較生物指示劑具有更大的考驗，在全部的微生物群需要相對於生物指示劑 1.5 至 2 倍的 D 值，文獻資料並未支持自然產生的生物負荷量其耐受性可達此值。
- (3) 當未進行微生物鑑定且生物負荷量估計值高時：生物指示劑的合適性應於數個次致死(部分)週期來測定。在這些研究中，相對的不活化率可經由測試進行比較。

生物指示劑應置於產品中最難滅菌的部分，如果產品的設計使得生物指示劑不能置入最難滅菌的區域時，則產品應以孢子懸浮液方式接種以提供已知數量的活孢子。使用的孢子懸浮液、材料及技術應符合 CNS 14622-1 之規定。

使接種在產品表面的孢子懸浮液均勻分佈是十分重要，產品的表面特性會影響孢子的分佈及可能產生不同於其它考驗系統的耐受性之差異。

生物指示劑或接種孢子的產品應均勻分佈在滅菌裝載中，但應包括最難達到滅菌條件的位置。用於微生物性能驗證的生物指示劑數量應足以證實對全部滅菌

裝載微生物的去活性。使用的位置可跟溫度監測選擇的位置相同，且由每一熱電偶附近放置兩個生物指示劑，可更了解滅菌程序效果。微生物試驗的驗證作業通常使用下列數量的生物指示劑：

- (1) 對於可用滅菌艙容積 5 m^3 以內者，至少為 20；
 - (2) 對於可用滅菌艙容積介於 $5\sim 10 \text{ m}^3$ 間者，生物指示劑應依每增 1 m^3 而增加 2；
 - (3) 對可用滅菌艙容積大於 10 m^3 者，生物指示劑的數目應每增 2 m^3 而增加 2。
- 微生物性能驗證應依下列一般方法之一進行。

備考：採用下列方法 A 或 B 以決定滅菌曝露時間時，應考慮產品在滅菌前的微生物污染程度。當採用這些方法決定滅菌曝露時間時，亦需考慮用於測定滅菌前微生物污染方法之準確度與精確度。

B.4.1 方法 A：存活曲線的建立

可依照第 6.2.1.1 節中所述之方法。

B.4.2 方法 B：部分陰性法

可依照第 6.2.1.2 節中所述之方法。

B.4.3 方法 C：半週期法。

此法以其他所有滅菌程序參數除時間外維持不變下，至曝露於環氧乙烷無微生物存活時，所需的最短時間。要確定此最短曝露時間應進一步進行其他兩個試驗，這兩個試驗之生物指示劑均應顯示無生物生長，而指定的曝露作用時間應至少為此最短時間的兩倍，另外也應進行一個較短週期，並由其存活微生物之復元以證實其再復元技術之適合性。

應制訂且文件化確效研究中所採用的生物指示劑復元條件。培養期間的決定應考慮孢子曝露於環氧乙烷後可能會遲滯成長的現象。

B.5 確效證明 [4.5]

確效報告應包括下列項目：

- (1) 滅菌產品詳細資料(包括包裝及在滅菌器內的裝載型態)；
- (2) 滅菌器的規格；
- (3) 啟用驗證的數據；
- (4) 所有物理及微生物性能驗證的紀錄；
- (5) 在性能驗證時，所有儀表、記錄器等的校正紀錄；
- (6) 將來審核及再確效的條款；
- (7) 確效計畫書；
- (8) 使用的書面步驟；
- (9) 所有相關人員的訓練手冊及紀錄；
- (10) 書面操作步驟，包括程序管制限度；
- (11) 維修及校正步驟

在完成確效計畫時，其測試結果應彙整成試驗報告。對特定滅菌器的產品/包裝/滅菌裝載型態組合之確效證明，由製造廠品質系統指定人員核定而成為證明(符合 CNS 12681 適用之章節)。

B.6 再確效 [4.6]

B.6.1 應執行再確效以確認並沒有無意中造成的程序改變，且證實其原先的確效報告依然有效。再確效包含再安裝啟用及再驗證部分。一般的再確效會對參考裝載或產品樣本類型進行測試。如果在再安裝啟用及再驗證時發現測定程序上的改變，則必須再執行安裝啟用及效能驗證。

B.6.2 制訂再確效計畫書時應考慮先前的確效及再確效結果，通常會執行一個再啟用裝及再驗證週期。再確效數據應和原始的確效(及任何隨後的再確效)記錄比較，以確認仍保有原來的性能，使用共同的确效及再確效報告格式有利於比較。

B.6.3 再確效應包括下列項目：

B.6.3.1 再啟用：

- (1) 確認所有儀器的校正狀態；
- (2) 滅菌艙滲漏率測試(參見第 A.4 節)；
- (3) 測定相關支援系統性能，如蒸氣產生器及滅菌劑氣化器(參見第 B.2 節)；
- (4) 空艙溫度分佈圖(參見第 B.2 節)；
- (5) 空艙物理性能因子的測定，如：
 - (a) 達到的真空度及其速率；
 - (b) 設定條件期間因蒸氣注入所引致之壓力上升；
 - (c) 滅菌劑注入所引起的壓力上升及其速率；
 - (d) 壓力上升與其他用於監控環氧乙烷濃度方法之關連性(參見第 B.3 節)；
 - (e) 達到用以去除環氧乙烷的真空度及其速率；
 - (f) 因空氣(或其他氣體)注入所引起的壓力上升及其速率；
 - (g) 步驟(e)、(f)的重覆次數及連續重覆中的任何變化(參見第 B.2 節)；
- (6) 維護及校正紀錄的稽核。

B.6.3.2 再驗證

- (1) 在預設條件期間滅菌裝載的溫度和濕度分佈圖的測定(參見第 5.3.2 節)；
- (2) 設定條件期間，滅菌裝載的溫度和濕度分佈圖的測定(參見第 5.2.3 節)；
- (3) 在滅菌劑作用期間，滅菌裝載的溫度和濕度分佈圖的測定(參見第 5.2.4 節)；
- (4) 對裝載的滅菌艙其物理性能因子的測定如：
 - (a) 達到真空度及其速率；
 - (b) 在設定條件期間因蒸氣注入所引起的壓力上升；
 - (c) 在設定條件期間壓力上升和其它用於監控艙內濕度方法的關聯性；
 - (d) 因環氧乙烷滅菌劑注入所引起的壓力上升及其速率；
 - (e) 壓力的上升和其它用以監控環氧乙烷濃度方法的關聯性(參見第 C.3 節)；
 - (f) 用以移除環氧乙烷時所達到的真空度和其速率；

- (g) 注入空氣所引起的壓力上升及其速率；
- (h) 步驟(e)、(f)的重覆次數及連續重覆的任何變化(參見第 B.2 節)；
- (5) 通氣時期間滅菌裝載的溫度分佈及空氣流速的測定(參見第 B.3 節)；
- (6) 微生物性能驗證(參見第 B.4 節)。

B.7 利用微生物性能驗證方法 B 計算 D 值的方法

備考：在此附錄中利用微生物性能驗證方法 B 以計算 D 值的細節，係依 Pflug, I.J. 和 Holcomb, R.G. 等作者，在 S.S. Block、Lea and Febiger 出版社 (Philadelphia), 1983 年出版之 Disinfection, Sterilization and Preservation (第三版) 書中之 Principles of Thermal Destruction Micro-organisms 一章所述之方法進行。

符合第 4.4 節之方法 B 將會產生下表列資料：

滅菌劑曝露時間	曝露的測試樣品數量	無成長之測試樣品數量
t_1	n_1	0
t_2	n_2	r_2
t_3	n_3	r_3
t_4	n_4	r_4
t_5	n_5	r_5
t_6	n_6	n_6
t_7	n_7	n_7

時間 t_1 是所有測試樣品呈現生長之最短的滅菌曝露時間。滅菌之曝露時間 t_2 至 t_5 是在量化範圍下增加曝露的時間。曝露時間 t_6 與 t_7 是兩組所有測試樣品均不呈現生長的曝露時間。

對於滅菌之曝露時間 t_1 至 t_6 而言，因子 x 與 y 之計算方式如下所示：

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1}}{2}$$

$$y_i = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{r_i}{n_i}$$

在 t_1 ，所有測試樣品皆呈現生長，所以

$$y_i = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}}$$

從上述所計算到的 x_i 與 y_i 數值， μ_i (達到無菌的平均時間) 值可以依據每次曝露時間 (t_i) 而求得，如下所示：

$$\mu_i = x_i y_i$$

任一測試樣品達到未生長之平均時間 $\hat{\mu}$ ，可由曝露時間 t_1 至 t_6 μ_i 的總和計算之：

$$\hat{\mu} = \sum_{i=1}^{i=6} \mu_i$$

平均 D 值 (\bar{D}) 可由下列方程式求得：

$$\bar{D} = \frac{\hat{\mu}}{0.2507 + \log_{10} N_0}$$

式中 N_0 為每一試驗樣品最初接種微生物量。

為了使用此方法計算滅菌期間 D_{calc} ，應採用 \bar{D} 95 % 信賴區間之上限。可由以下的方程式計算：

$$D_{\text{calc}} = \bar{D} + 2\sqrt{V}$$

其中 V 之推導關係式如下所示：

$$a = 0.25 \sum_{i=2}^{i=6} (t_{i+1} + t_{i-1})^2 \left(\frac{r_i (n_i - r_i)}{n_i^2 (n_i - 1)} \right)$$

以及

$$V = a \left(\frac{2.3026}{0.57722 + \ln N_0} \right)^2$$

附錄 C (參考資料)

流程管制與監控〔6〕

應準備操作滅菌程序例行步驟之操作規範文件。

C.1 預設條件

在預設條件中，溫度與相對濕度之例行性監測的參考位置，應位於最難達到預期條件的位置。產品滅菌前，應審核此例行性監測資料是否可接受。

在進入預設條件區域時，產品的周圍溫度應大於或等於驗證過程中最小的指定溫度(參見第 4.3 節)。若已知儲存條件，則通常不需要在預設條件前進行例行性的產品溫度量測。若產品經過極端的氣候條件運送，在預設條件前其儲存需要特別規定。產品裝載型態與間隔與確效時相符合。應記錄每一滅菌裝載進入與離開預設條件區域的時間，應保留這些紀錄並註明其與滅菌文件之相關性。應確認所有在預設條件區域中的物品以便能與滅菌文件相關。

預設條件區域應依據文件化的計畫進行清潔，並應保留清潔紀錄。應控制預設條件區域之環境以減低微生物污染，應特別小心以避免真菌滋長。對於每一處理過的滅菌裝載應保留在預設條件中的經過時間、達到的溫度與濕度的清楚紀錄。

C.2 設定條件

在設定條件期間連續監測與記錄濕度亦可提供滅菌週期額外的資料。

C.3 滅菌

C.3.1 滅菌劑注入所產生的壓力上升可做為滅菌艙中間接量測環氧乙烷濃度的方法，因為環氧乙烷濃度是影響滅菌程序效率的主要變數，因此以另外的第二系統來證實壓力的上升的確是因為環氧乙烷的注入所致是相當重要的，此第二系統可為下列之一：

- (1)滅菌劑的消耗量；
- (2)使用的滅菌劑體積；
- (3)直接量測艙內環氧乙烷的濃度。

環氧乙烷濃度可利用氣相層析法或紅外光分析直接量測。對於用於取樣及分析會爆炸性氣體混合物之系統應考慮其安全性危害。若使用之系統也能量測滅菌艙內的水含量做為濕度量測可能是較佳的方式。應了解分析方法的準確度與精確度，校正計畫應納入此分析設備(參見第 3.5 節)

C.3.2 應提供足量的生物指示劑以放入滅菌裝載中供例行性使用。例行性的微生物監測通常使用下列數量的生物指示劑：

- (1)對於可用滅菌艙容積 5 m^3 以內者，至少為 10；
- (2)對於可用的滅菌艙容積介於 $5\text{-}10 \text{ m}^3$ 間者，生物指示劑應依每增 1 m^3 而增加 1；
- (3)對於可用滅菌艙容積大於 10 m^3 者，生物指示劑的數目應每增 2 m^3 而增加 1。

對明定的滅菌程序監測所需選擇之生物指示劑數量，取決於確效所獲得數據。

特別是當滅菌艙之部分裝載需要特定的確效作業時(參見第 4.3.1 節與第 5.4.1 節)，用於確效過的部分裝載生物指示劑數目需做合理的選擇。

生物指示劑應置於驗證時發現最難滅菌的位置，並且平均分佈在整個滅菌裝載。生物指示劑應在預設條件前置於滅菌裝載內或在滅菌裝載的測試件中。在整個滅菌週期完成後，應儘可能將生物指示劑從滅菌裝載中移出且儘快進行培養。應測定任何延遲的回復，特別是因殘留環氧乙烷之曝露)所造成的影響。

備考：應注意國家對人員曝露於環氧乙烷之相關規定。

從生物指示劑所觀察呈現的生長若不是因為不合物理程序規格所引起的，則必須進行分析；這可能導致需要重新確效。

應使用可正確辨識產品是否經過滅菌處理的系統。

附錄 D (參考資料)

產品放行〔7〕

D.1 傳統式放行〔6.1〕

傳統式放行時，應審核物理性滅菌程序變數與生物指示劑之培養結果以評估滅菌程序的何適性。

若無法符合物理性規格或培養後的生物指示劑呈現生長時，則應對滅菌裝載隔離並調查不合格的原因，調查資料應文件化，產品應依 CNS 12681 系列中所適用之管制不合格產品文件化程序。而對於不符合產品之審核與處置的指引則正在制定中(CEN/TC 205 WG 5)。

若物理性滅菌程序之變數低於規格的最小容許範圍，或是試驗微生物呈現生長時，則滅菌裝載不應放行，即使在特許範圍，產品亦應一再滅菌或剔除。

若滅菌裝載進行再滅菌，此滅菌程序亦應經過確效(參見第 3.2 節)。應考量產品及其包裝對再滅菌的合適性、重覆曝露於滅菌程序對產品功能之影響、殘留環氧乙烷及(或)反應產物等因素。應可由再滅菌紀錄中追溯到原始滅菌之紀錄。

D.2 參數式放行〔7.2〕

若再指定的容許範圍之滅菌週期已證實有效且具再現性，則程序參數符合容許範圍之確定可視為滅菌週期可信度的證據。參數式放行是基於物理性參數的量測與評估對產品完全滅菌的聲明，而不是依據由樣品測試或生物指示劑的曝露結果。

滅菌程序之科學依據需要充分瞭解在滅菌劑曝露下微生物去活化的動力學。針對環氧乙烷滅菌而言，有許多影響微生物去活化的因子。由於這些因子間的相互關係，實際使用環氧乙烷滅菌的參數式放行系統，需要更多的知識及對滅菌參數由更多的控制。此外，因為滅菌裝載的影響、參數式放行只可能在明定及確效的滅菌裝載與裝載型態下實施，因此，滅菌裝載與裝載型態應視為程序參數之一。第 6.2 節與修改第 6.1 節第 4 條，當參數式放行為例行性滅菌程序操作時，利用第 6.2 節之內容補充及(或)修正第 3 節至第 6.1 節之條文。

D.2.1 滅菌〔6.2.2.3〕

將下列內容加入附錄第 A.3.2 節之指引中。

若滅菌裝載的溫度在曝露於環氧乙烷的期間內能維持在滅菌週期最小指定溫度的 0~3℃ 範圍內，則可視為合格(參見圖 D.1)。

D.2.2 通氣〔6.2.2.4〕

除附錄第 A.3.3 節外增加以下的指引。

因為對於使用生物指示劑本身的延遲缺乏規定，所以使用參數式放行的任何環氧乙烷滅菌程序，應遵循明定、已確效與監控的排氣程序。抽氣可在滅菌器或另一區域中進行，雖然常常是二者混合使用。

D.2.3 設備

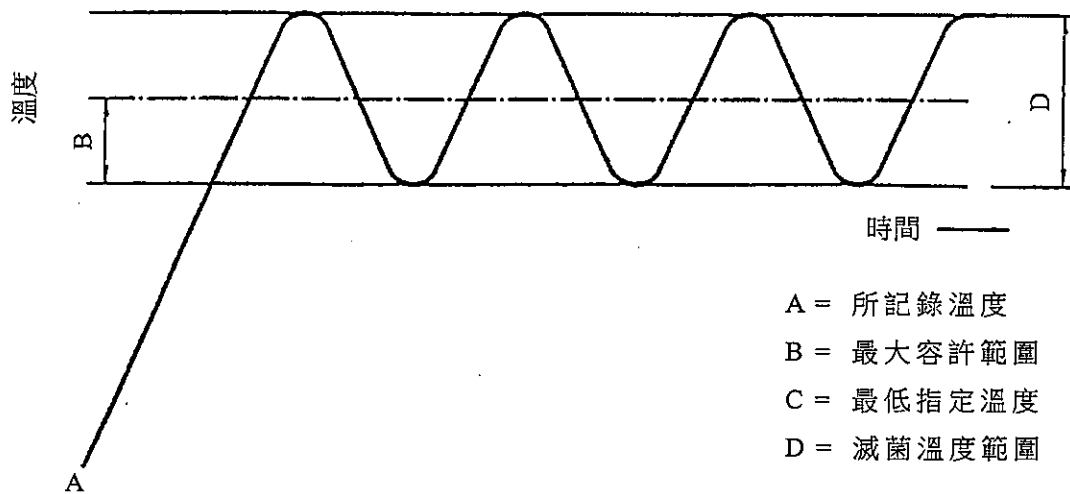
除附錄 A.4 外增加以下的指引。

應使用強制循環裝置以達到滅菌艙中條件的均勻性。氣體循環系統應具有監測裝置，當循環功能失效時可以顯示。僅監測風扇或幫浦的“電力啟動”是不夠的，需證明可維持所需的氣體流動。

D.2.4 性能驗證—微生物性

與參數式放行一起使用之滅菌程序的微生物性能驗證，應提供微生物去活化反應的動力學資料，這些資料可由適當運用方法 A 或 B 獲得。但因方法 C 不能提供去活化動力學的足夠資訊，所以不應使用於參數式放行。

圖 D.1 溫度範圍之圖示



參考標準

- CNS 12681 品質管理系統—要求
- CNS 12682 品質系統—研發、生產、安裝及服務品質保證模式
- CNS 12684 品質管理及品質系統要件—方針
- CNS 14622-1 保健產品之滅菌—生物指示劑—第一部分：通則
- ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide steril-ization residuals.

廢止說明：本標準查無編擬依據，無編擬依據可修訂，主管機關食品藥物管理署尚未採認，鑒於國家標準使用及維護效益，爰建議廢止國家標準。

建議案號：廢 1060605，草案編號：廢 1060728

中華民國國家標準	保健產品之滅菌－ 輻射滅菌確效與例行管制規定	總號	14709
CNS		類號	T5016

Sterilization of health care products –

Requirements for validation and routine control – Radiation sterilization

1. 適用範圍

本標準適用於保健產品輻射滅菌的確效規定、程序控制與例行監測。適用於使用鈷 60 與銫 137 核種的加馬連續型或批次型加馬射線的產生裝置，及適用於使用電子束或 X 射線等之輻射產生裝置。

補助資料參見附錄。

設施設計、執照核發、操作訓練及輻射安全相關因素並非本標準適用範圍。本標準不涵蓋產品用途之適合度評估。由於生物指示劑並未建議用於輻射滅菌，本標準並不包括在輻射滅菌中使用的生物指示劑確效、程序控制或產品放行之無菌試驗。

2. 用語釋義

2.1 保健產品及其相關用語

2.1.1 批次(batch)：指在生產過程中所製造的中間產物或成品，其特性和品質是一致的。

2.1.2 保健產品(health care product)：包含醫療器材、藥品(藥物及生物製劑)及體外用診斷試劑。

2.1.2 原製造廠商(primary manufacturer)：對保健產品的產製、性能及安全負有責任的公司或團體。

2.1.4 產品類別(product category)

(1)(藉曝露在加馬射線或 X 射線照射之滅菌)整體密度相似且呈現相似劑量分布情形的產品。

(2)(藉曝露在電子射線照射之滅菌)最大表面密度相同產品且呈現相似劑量分布情形的產品。

2.1.5 產品(product unit)：指在主體包裝內產品或組件的集合之保健產品。

2.2 輻射產生裝置及其相關用語

2.2.1 批次(型)照射系統〔Batch(type)irradiator〕：當射源位於待機位置時，可置入或移除產品的照射系統。

2.2.2 體密度(bulk density)：在照射系統內，產品與其所有相關包裝之質量除以外包裝尺度大小體積之值。

2.2.3 連續(型)照射系統〔continuous(type)irradiator〕：當射源進行照射時，被照射產品可置入或移出的照射系統。

2.2.4 照射容器(irradiator container)：裝載輸送產品進出照射系統的載體、車、

(共 55 頁)

公 布 日 期
91 年 12 月 9 日

經濟部標準檢驗局印行

修 訂 公 布 日 期
年 月 日

籃或其他容器。

2.2.5 輻射線照射系統(irradiator)：能夠安全且可靠進行滅菌的裝置，包括輻射源、輸送機械器具、安全裝置與屏蔽。

2.2.6 照射系統操作者(irradiator operator)：對於保健產品施予一特定劑量輻射線之負責任的公司或人員。

2.2.7 表面密度(surface density)：在通過電子射束方向上，在表面區間的最高比率位置，用比率表示其在產品外包裝的內部，或柱狀截面積部分之密度。
備考：表面密度之單位為 g/cm^2 (ISO31-3:1992,第 3-6 節)

2.2.8 計時器設定(timer setting)：用來選擇照射容器在照射系統中的每個位置在照射系統中所停留的時間，用以控制照射曝露時間。

2.3 輻射源及其相關用語

2.3.1 平均射束流量(average beam current)：電子射束產生器所產生電子射束流量之時間平均值。

2.3.2 制動輻射(Bremsstrahlung)：當能量電子受到強力磁場或電場影響，例如在原子核附近，所發射出寬頻譜的電磁射線。

備考：實際上，制動輻射係由電子射束撞擊任何材質(轉換器)所產生。制動輻射頻譜係取決於電子能量、轉換體材質及厚度、以及包含所有能量最高電子能量。

2.3.3 轉換器(converter)：係指高能量電子射束靶，通常為高原子序元素，當入射電子損失輻射能量時可產生 X 射線制動輻射。

2.3.4 電子束(electron beam)：連續或脈衝的高能電子流。

2.3.5 電子能量(electron energy)：在電子射束內的電子動能。

2.3.6 加馬射線(gamma ray)：放射性物質在原子核轉變過程所發射之短波長電磁射線(光子)。

備考 1：此為通用名詞。

2：供保健產品輻射用的加馬射線，通常係由鈷 60 或銻 137 核種所發射的高能量穿透性光子。

2.3.7 射源強度(source activity)：以貝克(becquerels)或居里(curies)來量計鈷 60 或銻 137 核種的數量(1 居里= 3.7×10^{10} 貝克，而 1 貝克為每秒衰變一次)。

2.3.8 X 射線(X-rays)：高能量電子被強力電場或磁場加速、減速或轉向時，所產生的短波長電磁射線。

備考 1：此為通用名詞。

2：此名詞通常包括制動輻射與單能量輻射，係指當能量電子在原子核附近受到減速時所產生單能量特性輻射，係由與當原子的電子轉換到更緊束狀態時所發射出射線。本標準中制動輻射的定義在此適用。

2.4 劑量量測相關用語

2.4.1 吸收劑量(absorbed dose)：指單位質量物質接受輻射之能量。吸收劑量的單位為戈雷(gray, Gy)，相當於每公斤吸收一焦耳的能量(=100 rads)。

2.4.2 劑量(dose)(參見吸收劑量)

- 2.4.3 劑量計(dosimeter)：用於量測物質所吸收的劑量的裝置或系統可再現與可量測輻射線。
- 2.4.4 劑量測定術(dosimetry)：使用劑量計對吸收劑量之量測。
- 2.4.5 劑量量測系統(dosimetry system)：用於決定吸收劑量的量測。此系統包括劑量計量測儀器及使用步驟。
- 2.4.6 原級標準劑量計(primary standard dosimeter)：為最高量測學上最高品質的劑量計，係由國家或國際標準組織所建立或維持的，並做為吸收劑量標準。
- 2.4.7 參考標準劑量計(reference standard dosimeter)：量測學上高品質之劑量計，它提供量測可追溯，或與原及標準劑量量測一致的劑量標準。
- 2.4.8 例行劑量計(routine dosimeter)：利用原級、參考或換算標準校正過的劑量計可使用於例行的劑量量測。
- 2.4.9 轉校用標準劑量計(transfer standard dosimeter)：使用於轉換不同地點吸收劑量量測之比較，通常為參考標準劑量計。

2.5 “確效”及其相關用語

- 2.5.1 校正(calibration)：使用已知準確度(可追溯至國家標準)的量測系統或設備比較未知準確度的量測系統或設備，藉由調整任何偏差，以偵測、比對、報告或刪減未經證實的量測系統或設備在要求的性能限值規定以內。
- 2.5.2 安裝合格驗證(installation qualification)：取得及建立文件以證明提供的設備已依其規格安裝，且當依照操作指示操作時其功能在預定的限制值以內。
- 2.5.3 國家標準(nation standard)：在一個國家內，基於國家官方決策決定與其他標準相關數值為基礎所認可的標準。
- 2.5.4 程序合格驗證(process qualification)：取得及建立文件，以證明滅菌程序產生可接受的保健產品。
- 2.5.5 產品合格驗證(product qualification)：取得及建立文件以證明經照射過的保健產品，可依原來用途被接受與使用。
- 2.5.6 確效(validation)：建立證明文件以提供高度確保某一特定程序可以穩定產製符合其預定規格及品質的產品。

2.6 “無菌的”及其相關用語

- 2.6.1 無菌的(sterile)：沒有存活的微生物。
備考：實際上無法證明這種絕對無微生物存在的說法(參見第 2.6.3 節)。
- 2.6.2 無菌保證度(sterility assurance level, SAL)：滅菌後存在產品中存活微生物的機率。
備考：無菌保證度通常以 10^{-n} 表示。
- 2.6.3 滅菌(steile)：用於處理產品使之無存活微生物的已確效程序。
備考：滅菌程序中微生物的死亡以指數函數表示。因此任何單獨物件所存在的微生物可以機率的方式表示。此機率可能減少至非常低的數值，但是永遠無法減至零，可以無菌保證度表示。
- 2.6.4 滅菌劑量(sterilization)：達成特定無菌保證度所需要之最小吸收劑量。

2.7 劑量設定有關用語

- 2.7.1 生物負荷量(bioburden)：產品中所含存活微生物數。

備考：對輻射滅菌而言，緊接於滅菌過程前立即檢測生物負荷量。

2.7.2 陽性分數(fraction positive)：以滅菌試驗呈陽性數為分子而測試樣本數為分母之商。

2.7.3 遞增劑量(incremental dose)：應用到單位或部分產品的系列劑量用以建立或確定滅菌劑量方法之劑量。

2.7.4 照射穩定性(radiation stability)：保健產品在曝露於最大輻射劑量之後，在其期限仍能維持在預定用途可用性的能力。

2.7.5 滅菌劑量稽核(sterilization dose audit)：輻射劑量是否需要變更的稽核動作。

2.8 附件 B 相關詞彙

2.8.1 無菌試驗(sterility testing)：用以執行是否有存活微生物存在的試驗。

2.8.2 陽性無菌試驗(positive sterility test)：無菌試驗樣品經過培養後呈現可測得微生物生長。

2.8.3 陰性無菌試驗(negative sterility test)：無菌試驗樣品經過培養後未呈現可測得微生物生長。

2.8.4 假陽性(false positive)：當外來微生物的污染或樣品與測試劑所引起之混濁，被解讀為肇因於測試樣品生長所致之混濁的測試結果。

2.8.5 假陰性(false negative)：當未被偵測出的生長或存活微生物無法生長，被解讀為沒有存活微生物生長跡象之測試結果。

2.8.6 嗜氧性生物(aerobic organism)：在代謝過程中利用氧原子為最終電子受體之微生物。

2.8.7 厭氧性生物(anaerobic organism)：

(1)在代謝過程中非利用氧原子為最終電子受體之微生物。

(2)僅能在無氧下生長的微生物。

2.8.8 兼性微生物(facultative organism)：具備嗜氧與厭氧代謝能力的微生物。

2.8.9 樣品取樣部分 [sample item portion(SIP)]：定義單件保健產品供測試的部分。

2.8.10 確認劑量 [verification dose($D^{**}kGy$)]：估算一個單位或其部分產品使得 SAL 10^{-2} 所需輻射劑量，用以建立或確定滅菌劑量方法之劑量。

2.8.11 $D_{10}kGy$ ：假設微生物的死亡遵守一階動力學函數時，殺死百分之九十均勻分佈的微生物數所需要的輻射劑量。

3. 文件檔案

為確保再現性，凡會影響滅菌過程的確效、作業程序及其他要件須予以文件化。這些檔案的建立與維護須依 CNS 12681 [品質管理系統－要求] 或 CNS 12682 [品質管理系統－生產、安裝及服務之品質模式] 中所適用的章節。

4. 人員

輻射滅菌的確效及常規管理由合格人員負責，依 CNS 12681 或 CNS 12682 中所適用的章節。

5. 滅菌程序之確效

5.1 通則

滅菌程序的確效必須包括下列規定：

- (1) 產品應在安裝合格驗證之照射系統中進行；
- (2) 安裝合格驗證；
- (3) 程序驗證應在合格設備中使用特定產品或模擬產品；
- (4) 管理驗證程序以評估及核准(1)(2)及(3)之文件化；
- (5) 執行支援維護確效之工作。

5.2 產品合格驗證

5.2.1 評估產品與包裝材料

保健產品在進行輻射滅菌之前，須考慮輻射線對組成產品(或產品元件)材質與包裝的影響。須執行證明產品在有效期限其品質、安全及性能的計畫。此測試須包括任何與產品預期功能必需的特質。

典型的設計測試程序中應說明：生產程序的變動、耐受度、輻射劑量、輻射源、原料及儲存條件。

必須建立每種產品及包裝的最高接受劑量。

備考：產品及包裝材料的驗證準則請參見附錄 A。

5.2.2 選擇滅菌劑量

5.2.2.1 須了解存在於產品內或表面上的微生物量與抗輻射性以決定滅菌劑量，此劑量須可達到預期的滅菌效率(SAL)。

在滅菌劑量的選擇上，須於下列兩個方法之中擇一進行：

- (1) 選擇滅菌劑量時可用：
 - (a) 生物負荷量的資料，或
 - (b) 由增加劑量所取得的資料。

備考：劑量設定方法的例子分別列於附錄 B 中之方法 1 和 2。

(2) 證實 25kGy 劑量的適用性後，選擇此滅菌劑量。

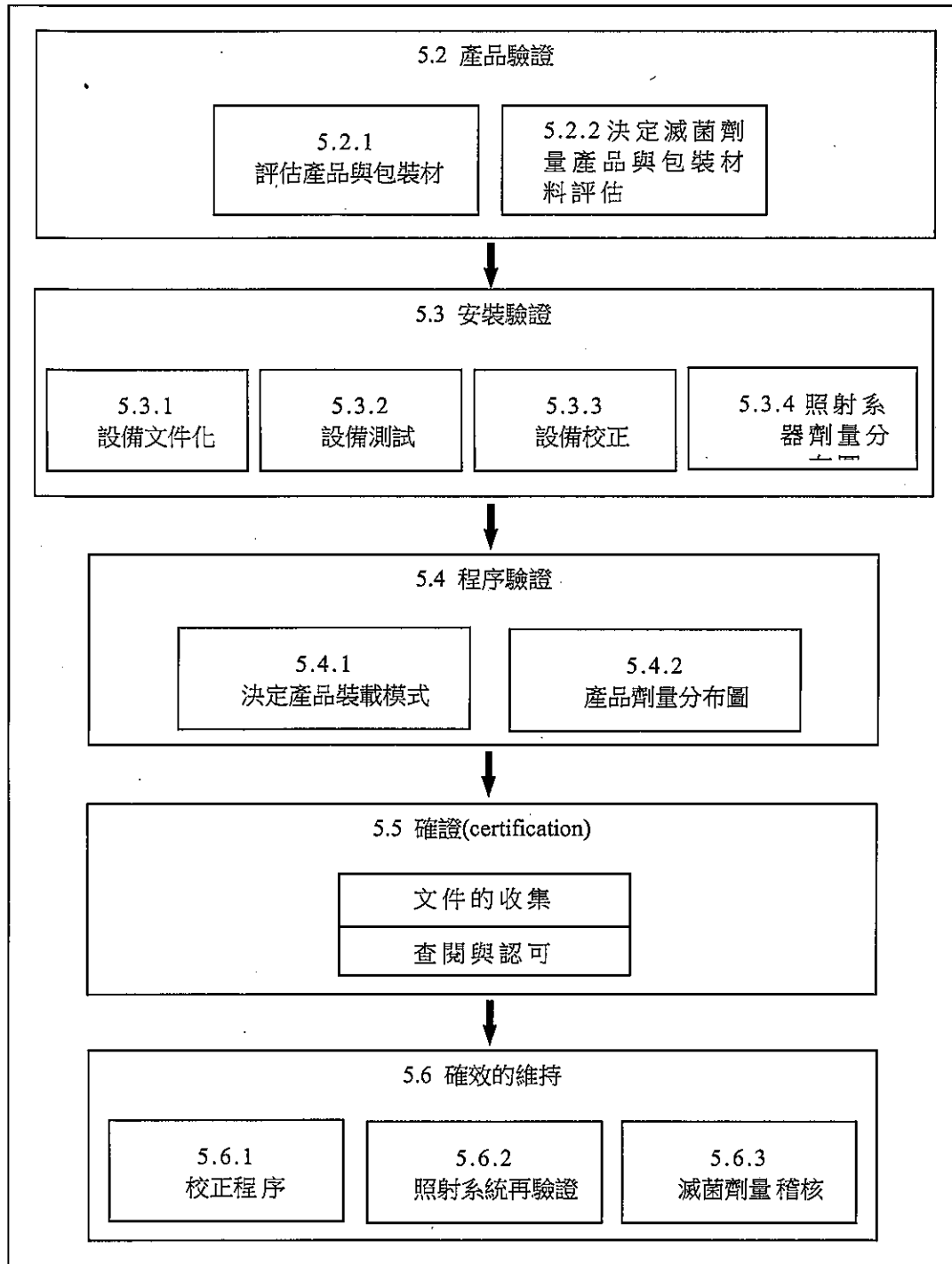
5.2.2.2 對於使用生物負荷量或部分陽性資料選擇滅菌劑量，及有依據地選擇 25kGy 其基本技術要求須符合下列所述：

- (1) 利用合格之微生物實驗室提供的服務；
- (2) 依據 ISO 11737-1 與將來會發行的 ISO 11737-2 的規定執行微生物試驗；

備考：這些國際標準正在準備中，在未發行之前，有關微生物試驗的資訊可從 *microbiological methods for gamma irradiation sterilization of medical devices. Technical information report AAMI TIR8, Arlington, Va, Association for the Advancement of Medical instrumentation, 1991.*

- (3) 使用能夠準確和精確傳輸 1 kGy 以上劑量的照射系統，如：
 - 鈷 60 或銻 137 輻射源，或
 - 能產生類似於程序所使用的能(量)級與劑量率的電子束或 X 射線照射系統。

圖 1 典型確效之程序



5.2.3 滅菌劑量的轉換

當產品於兩個輻射處理場所之間轉移，第一個處理根據第 5.2.1 節和第 5.2.2 節選擇的劑量，須有下列資料才考慮第二個處理場使用相同的滅菌劑量。

- (1) 在電子束或 x 射線設施與任何輻射設施之間的轉移(電子束→電子束、x 射線→x 射線、電子束↔x 射線、電子束↔加馬輻射、x 射線↔加馬輻射)，須有資料顯示，在使用相同滅菌劑量下，在兩設施間輻射源特性(特別是輻射能量與在該劑量下的劑量率)或整個產品的劑量分布差異，其造成生物不活化並不受影響。

(2)兩個加馬輻射設施之間的轉移，須有資料顯示，在使用相同滅菌劑量下，造成生物不活化並不受兩個加馬輻射設備對產品在劑量分布差異的影響。

5.3 安裝驗證

須建立文件化與實行安裝驗證程序。

5.3.1 設備文件

須有文件描述照射系統及其操作方法。在照射系統的有效期內，此文件須予保留且內容須包括：

- (1)此照射系統的規格和特性。
- (2)在操作場所中有關於做為將未經照射的產品與經照射後產品進行隔離的方法之照射系統位置的描述；
- (3)與任何有關輸送系統之建構與操作的描述；
- (4)照射系統之尺度、材質說明及構造；
- (5)照射系統操作方式與任何有關輸送系統的描述；
- (6)對於加馬設備，輻射源活性的證明(註明日期)與射源架內個別輻射源的位置。
- (7)任何對照射系統的改良。

須有其他文件描述在照射期間，用來控制、監視與記錄關鍵性參數的儀器設備。該文件須符合 CNS 12681 或 CNS 12682 所適用的章節。

對加馬設備而言，關鍵性滅菌程序的參數須包括在整個照射期間的時間設定、曝露時間(或輸送速度)與劑量量測。

對電子束與 x 射線設備而言，關鍵性程序參數須包括電子束特性(平均電子束流、電子能量與掃描寬度)、輸送速度、輸送速度的回饋迴路和(或)控制回饋迴路與劑量量測。

5.3.2 設備測試

滅菌設備(包括輻射源、輸送機械裝置、安全裝置與附屬系統)須進行測試，以證實符合在設計規格下正常運轉。測試方法與結果須以文件記載保存。

5.3.3 設備校正

須符合依 CNS 12681 之文件化校正程序以保證設備與劑量之校正(可追溯至國際標準)，且落於指定的準確限制範圍內。

對加馬照射系統而言，包括放射源循環計時器或輸送速度、秤重設備與劑量量測系統的校正。

對電子束與 x 射線照射系統而言，包括電子束特性、移動至放射容器設備的速度、秤重設備與劑量量測系統的校正。

輻射滅菌的確效與例行性控制須使用具有已知準確度與精確度的劑量計。須採用具有合適統計管制與文件憑證之適當劑量量測程序。

備考：可能影響劑量量測的變數於附錄 C 中討論。

5.3.4 照射系統劑量分布圖的繪製

須繪製劑量分布圖以顯現照射系統有關劑量釋放之強度、分布與再現性等特性。

對加馬與 x 射線照射系統而言，劑量分布圖的繪製須使用於該照射系統設計限制之整體密度範圍內，裝填均勻密度材料至設計限度的照射容器。須使用此容器以決定在不同內部位置的吸收劑量。如果有超過一種路徑經過照射系統，對於每個被使用之路徑的劑量分布均應描繪。

對電子束照射器而言，劑量分布圖的繪製須使用均勻密度的材料。須繪製劑量分布圖以顯示經過照射輻射場材料的整個容積內劑量所分布的特性。亦須建立劑量與劑量分布，當產品照射時該電子束系統範圍內操作極限的相關性。若有一個以上產品路徑通過照射系統，對每一個使用路徑須繪製劑量分布圖。

包括照射系統操作條件及繪製劑量分布圖的結果與結論的所有記錄須根據適用的 CNS 12681 或 CNS 12682 標準執行保存與審查。

5.4 程序驗證

5.4.1 決定產品裝載模式

須建立每種產品類型的裝載模式，此裝載模式的規格文件須包括下列項目。

5.4.1.1 加馬與 x 射線設施

- (1) 已包裝產品的說明包括尺度、密度與此參數可接受的變異、與若適用時在包裝內產品的方向。
- (2) 在照射容器內之產品裝載模式的說明。
- (3) 照射容器與其尺度的說明。

5.4.1.2 電子束設施

- (1) 包裝產品的說明：包括產品相對於輸送裝置與電子束的相對方向、包裹內組件數量、包裹尺度與重量、產品在包裹內的方向與這些參數的可接受的變異。
- (2) 在照射容器內產品裝載模式的說明。
- (3) 照射容器與其尺度的說明。

5.4.2 產品劑量分布圖的繪製

須執行劑量分布圖研究以確定依據特定裝載模式裝載的產品內的最小與最大劑量區域，並評估此處理程序的再現性。然後須將此資訊應用於例行性製程時劑量監測位置的選擇。

須對代表性的照射容器，繪製劑量分布圖以決定照射容器與例行性監測位置間吸收劑量的變異性，特別是預期的最大與最小劑量區域與例行性監測位置。

劑量分布圖之繪製須在產品類似的密度範圍限制下進行而與劑量無關。在此執行中須包括產品裝載模式和處理路徑。

若設施僅處理產品裝載，且此裝載顯示之劑量分布特性與驗證之劑量分布圖相同時，則此設施符合程序確效之產品劑量分布圖規定。若在目前的劑量分布資料下，尚未充分描繪產品裝載模式尺度之整體密度特性，則須追加繪製劑量分布圖。

包括那些照射參數、結果與由劑量分布所得結論的所有記錄，須依 CNS 12681 或 CNS 12682 所適用的章節保存。

5.5 確證

當進行產品驗證、安裝驗證與程序驗證時，蒐集或產生的資訊須予文件化、並由指定的人員或小組進行可接受性的審查且依 CNS 12681 或 CNS 12682 所適用的章節保存。

5.6 確效的維持

5.6.1 校正程序

依 CNS 12681 或 CNS 12682 所適用的章節基於穩定性、目的與使用，定期時間間隔進行設備與劑量測量系統的再校正(參見第 5.3.3 節)。

5.6.2 照射系統再驗證

會影響劑量分布的照射系統內的改變須重複部分或全部的安裝驗證程序(參見第 5.3 節)。

5.6.3 滅菌劑量稽核

稽核須在明確且文件載明的頻率下進行。為確定滅菌劑量的持續有效性，當任何可能明顯影響生物負荷量水準與性質的改變發生後，須進行稽核。當未有此類改變出現，至少每三個月須稽核一次。

6. 例行程序管制

程序管制包括程序設備的管制與監測、照射前、中、後的產品搬運、例行性與預防性保養、產品劑量監測、程序連貫性與文件憑證。

6.1 程序規格

每一產品或產品類別須建立其程序規格，程序規格須包括下列的說明：

- (1) 規格所涵蓋的產品。
- (2) 最大容許照射劑量與滅菌劑量(參見第 5.2 節)；
- (3) 產品裝載模式及監測位置與最大劑量、最小劑量位置之間劑量的相關性(參見第 5.4.1 節)；
- (4) 例行性劑量計監測位置(參見附錄 C)。
- (5) 對加馬加輻射滅菌而言，產品密度、劑量與射源強度之間的相關性。
- (6) 對電子束與 x 射線滅菌而言，射線特性、輸送速度、產品構型與劑量之間的相關性。

偶爾產品需接受輻射多重曝露，有一些需要產品重新調整位置，這些規定須包括在規格中。

6.2 產品的運送、儲存

敘述運送產品輻射滅菌前、中、後的文件須予建立並保存。產品須在確保其有效性與符合微生物條件下進行運送與儲存。產品數目管制系統須透過產品接收、裝載、卸載、照射後運送與放行的方式進行。

6.2.1 產品運送與接收

為確保產品帳料相符，待進行滅菌產品的處理記錄須包括收據上記載的產品數量。如接收數量與運送或搬遷文件上記載數量間有任何不一致時，應於滅菌程序前解決。

6.2.2 照射前、後的產品儲存

照射前、後的產品須存放於個別區域。如果並未針對非無菌產品與已滅菌產品分別設計專用的個別區域，或是產品儲存區與照射系統裝卸區相距甚遠，則個別集貨架或產品須依其狀態識別。

6.3 例行性與預防性維護

例行性與預防性維護程序(一般由儀器供應商建議)須文件記載與執行，預防性維護且須依 CNS 12681 或 CNS 12682 所適用的章節記錄。

6.4 產品的照射

6.4.1 程序管制

照射系統的操作與維護須依照設計以確認所建立與文件化程序規格均符合之文件記載的程序進行。

6.4.1.1 加馬照射系統

(1)控制：對於一個產品或產品種類，須根據輻射源的衰減控制及調整計時器設定與(或)輸送器速度。循環計時器必須有一個備用品以監測來自預設時間間隔的任何變異。須控制輻射源以確定其在正確的照射位置。

(2)監測：須監測射源位置、計時器設定與照射容器的移動。

(3)產品裝載：產品須以符合經設計的產品裝載模式安裝至照射容器中。

6.4.1.2 電子束與 x 射線照射系統

(1)控制：須以自動化控制電子束特性與輸送速度。

(2)監測：須監測電子束特性與輸送速度以偵測程序的偏差。

(3)產品裝載：產品須符合經設計的產品裝載模式安裝至照射容器中。

6.4.2 程序中斷

當滅菌過程中發生程序中斷並且延遲完成滅菌所設定時間，其在產品中微生物的影響須進行調查並採取適當的措施。

對於容易滋生微生物的產品而言，程序規格須包括在完成製造與完成滅菌間最大的時間間隔、以及在這段期間儲存與運送(包括照射)的條件。

備考：對於不容易滋生微生物的產品而言，輻射劑量對微生物的影響是累積性的。因此，照射程序的中斷通常不需要採取行動。

6.4.3 劑量監測

須使用劑量計進行照射處理的例行性監測。輻射敏感之視覺性指示劑不得做為合格照射製程的證明或者區分產品是否為經過照射的唯一工具。

6.4.3.1 監測位置

劑量測量的監測位置須由產品的現有劑量分布圖資料決定(參見附錄 C)。這些位置的說明須成為目前程序規格的一部分，以利於劑量計正確位置的配置。劑量計須放置於與最大及最小劑量有關的已知劑量的位置。

6.4.3.2 監測頻率

這些程序須根據特定的間隔放置足夠的劑量計進行監測，以證實產品的吸收劑量落於規定的劑量限制範圍內。

對加馬照射系統而言，在所有時間內至少須有一個具有劑量計的照射容器在照射系統中。當使用超過一個路徑時，在所有時間內每個路徑

須至少有一個劑量計。

對電子束與 x 射源照射系統而言，滅菌程序須在特定間隔下以足夠的頻率使用劑量計進行監測，以確保在照射過程中所有產品吸收足夠的滅菌劑量。

6.4.3.3 分析

經照射後，須讀取並記錄劑量計之結果。須分析所有例行性劑量測定數據，而且劑量的測量須與程序規格規定的劑量進行比較。

任何劑量測量讀值(即由單一劑量計或多劑量計所得平均)顯示有一劑量超過特定的限制值時須進行調查。如果在每一個監測位置使用數個劑量計，而且單一劑量計讀值超過該劑量量測系統的限制值，亦須進行調查。與此劑量讀值有關的已處理產品，在調查合格完成且顯示該產品可放行的證據已登載於文件前不可放行。

6.5 程序的文件化

對於每個產品，須記載下列資料並由經授權的人員進行審查且保存於滅菌程序的文件中。

- (1) 由產品代碼與製造批號(若使用)所得的產品進貨數量；
- (2) 產品裝載模式；
- (3) 劑量計配置與取出；
- (4) 滅菌批號；
- (5) 指定的滅菌劑量與最大容許劑量；
- (6) 程序參數。

— 循環定時器與(或)輸送速度的設定(加馬照射系統)；

— 射束特性與輸送速度的設定點(電子束與 x 射線)；

- (7) 裝載至照射容器內的產品確認數量；
- (8) 滅菌日期；
- (9) 由照射容器卸載的產品確認數量；
- (10) 劑量計讀值與分析；
- (11) 送出的產品確認數量；
- (12) 滅菌程序記錄；
 - 輸送作業與射源位置的記錄(加馬照射系統)。
 - 射束特性與輸送速度的記錄(電子束與 x 射線照射系統)。
- (13) 對於可選擇內部輸送路徑的照射系統而言，產品所使用路徑的文件；
- (14) 滅菌程序中斷與所採取的措施；
- (15) 滅菌程序偏差與所採取的措施。

6.6 滅菌的認可

有紀錄可證實滅菌程序符合本標準的規定，則可接受此滅菌程序。

備考：為將產品無菌放行與配送，依 CNS 12681 的品質系統/品質管理規定須有製造及檢查的額外紀錄。

本標準並未要求最終產品的無菌試驗。

7. 管理與控制

輻射滅菌程序的控制須依 CNS 12681 及 CNS 12682 適用的章節完整的文件化與管理。

僅在確效與程序步驟已標準化與文件化並予以管制後，則管制才能達成。例如，為確保這些步驟的效率，內部稽核是必須的，而且為了日後審查校正措施與結果紀錄都很重要。

附錄 A

(參考資料)

器材及包裝材料驗證

本附錄所提供指引僅作為醫療器材的驗證，特別針對由合成聚合材料組裝成之醫療器材。輻射線曝露對其他保健產品性質的影響未曾在本附錄談及者，須要載明。在選擇醫療器材的輻射滅菌程序前，要考慮輻射線對其製成品或其零組件材料之穩定的影響，然而某些材料如聚苯乙烯本質上較四氯乙烯或甲基聚合物較不受輻射線影響，因此，任何醫療器材的輻射線穩定度受其材質及設計的影響(表 A-1)，所以要有證明整個架儲期間器材功能穩定性的計畫。

測試應包括與器材預定功能之所有必要特性，諸如強度、清晰度、顏色、生物相容性及包裝完整性。測試計畫應包括在產製過程、容忍度、輻射劑量、輻射源原料及架儲條件的所有變動。基於以上的考慮須指明每件器材的最大劑量。

輻射劑量對材料的影響可能不是立即顯現，因此測試計畫可以包括在極限條件下加速老化，以測試材料適合性之早期徵兆，以及室溫條件下之即時老化。加速老化可以包括，劑量超過，僅須完成滅菌的程度，並在極限條件下之儲存，但是，在大部分的情況下，因室溫條件，即時和非輻射管制的樣本應亦包括於測試計畫中。

典型測試方案可要求或材料樣本曝露於 10 kGy 至 100 kGy 之各種不同劑量，測試樣本的輻射須符合附錄 C 第 1.5.4 節。

雖然長時間架儲穩定性研究的替代方案，加速老化的研究可用來篩選材料。在此情況，可使用與材料測試相同的試驗方法，但溫度提高至 60°C，在沒有更準確的相關數據前，60 °C，7 天的試驗可等同於在一般正常環境下 180 天的試驗。在室溫條件下，所建議的時間間隔為 0、3、6、9 和 12 個月，在所有情況下，應保存未被照射過的材料當做器材使用年限的對照組。許多方式可用來做材料評估，附錄 A 中表 2 有一些方法。一旦依照這些測試選定了材料後，適用時，最後驗證應對完全滅菌過的組件、全部材料及包裝，證明器材功能的穩定性。若針對個別器材組件測試時，應證明此組件與全部器材的其他部分相容，且為測試的一部分。除了物理及機械驗證測試外，某些材質也許需要進行生物相容性測試。聚合物及(或)其添加物的化學結構改變以及輻射過程所釋放出的氣體副產物，會改變醫療器材應用時的材質之生物相容性。此測試應證明器材在使用期限內的生物相容性。ISO 10993-1[1]所提供的生物篩檢測試可用於預估醫療器材之材質受輻射後的安全性。根據器材的最終用途也許需要特殊測試。

總之，謹守本標準的準則有助於原製造廠商在醫療器材輻射滅菌過程所面臨的問題。器材設計者及原製造廠商應確保材質、設計與包裝輻射的適合性。若有需要，照射系統操作者，只能提供一般事項及進行輻射測試。醫療器材原製造廠商也有責任確保材料及元件供應商告知他們在規劃及(或)產製過程可能影響輻射穩定度的任何改變。

表 A3 中列出一些具有良好輻射穩定度的材料

表 A4 中列出輻射穩定材料的一般指引

表 A.1 選擇輻射穩定材料的一般指引

選擇或設計輻射穩定材料的一些原則。一般原則是所有塑膠材料可依其分子分為，因輻射會產生明顯的裂解或明顯的交聯兩種，因輻射會產生交聯的材料有較高的輻射穩定度，某些材料其物理性會受到不同輻射模式所影響。其他特殊的指引如下：

1. 芳香類材質較脂肪類材質穩定。
2. 退色的原因是大部分塑膠含有酚類抗氧化劑，使用非酚類添加物可以減少此類問題。
3. 大部分的聚丙烯或聚四氟乙烯在輻射照射時不穩定。聚氯乙烯及聚丙烯應特殊穩定處理以改善輻射之相容性。
4. 對會導致醫療器材脆化的聚合物加工條件及材質，使用輻射滅菌時應仔細評估。(例如：使用塑膠研磨物及成核的聚合物；使用高溫成型；半結晶狀聚合物在緩慢冷卻及壓力鍋中產生高度結晶)
5. 高量的抗氧化劑有助於輻射穩定。如果器材要進行輻射滅菌者，通常器材材質應使用兩倍量的抗氧化劑。
6. 對半結晶狀聚合物而言降低其結晶度的加工條件會改善穩定度。
7. 一般的輻射滅菌劑量不會顯著影響塑膠的之彈性係數。
8. 謹慎評估低分子量聚合物的使用。
9. 同一類聚合物中期密度越低則其輻射穩定度越高。

表 A2 評估外觀修飾材料的物理及功能測試

測試方法	測試參考
脆化測試 (Test for embrittlement)	
1. 拉力特性 (Tensile properties)	
(a) 拉力強度 (Tensile strength)	ISO/R 527:1966
(b) 最大伸長率 (Ultimate elongation)	ISO/R 527:1966
(c) 彈性係數 (Modulus of elasticity)	ISO/R 527:1966
(d) 功 (Work)	ISO/R 527:1966
2. 撓屈特性 (Flexural properties)	
(a) 凸緣彎曲測試 (Flange bending test)	“輻射照射聚丙烯穩定度” Stability of Irradiated Polypropylene. 1. 機械特性 Mechanical Properties", Williams, Dunn, Sugg. Stannet, Advances in Chemistry Series, No. 169, Stabilization and Degradation of Polymers, Eds. Allara, Hawkins, pp. 142-150, 1978.
(b) 彎桿測試 (Flexbar test)	ISO 178:1975
3. 耐衝擊強度 (Impact resistance)	1985 ASTM Standards, Vol. 08.01-Plastics, D-1822-84
4. 硬度 (Hardness)	
a) Shore (蕭氏)	ISO 868:1985
b) Rockwell (洛克威氏)	1985 ASTM Standards. Vol. 08-01-Plastics, D-785-65
5. 耐壓強度 (Compressive strength)	ISO 604:1973
6. 破裂強度 (Burst strength)	1985 ASTM Standards, Vol. 08.01-Plastics (Tubing), D-1180-57

7.撕裂強度(Tear strength)	1985 ASTM Standards, Vol. 08.01-Plastics D-1004-66.and ISO 6383/1-1983
退色測試(Test for discoloration):	
1.發黃指數(Yellowness index)	1985 ASTM Standards, Vol. 08.02-Plastics, D-1925-70
2.光學分光計(Optical spectrometry)	1985 ASTM Standards, Vol. 08.02-Plastics, D-1746-70
備考：源自國際原子能總署(International Atomic Energy Agency) 拋棄式醫療產品之工業輻射滅菌作業準則，鈷六十加馬輻射 TEC DOC-539 Vienna IAEA, 1990	

表 A3 輻射穩定材料的範例(在滅菌照射劑量範圍)

下列為本質上具輻射穩定性的一般材料，可應用在大部分的滅菌器材： 丙烯腈/丁二烯：苯乙烯樹脂 (Acrylonitrile/ Butadiene: Styrene (ABS)) 聚苯乙烯(Polystyrene) 苯乙烯-丙烯腈共聚合物(Polystyrene-Acrylonitrile (SAN)) 聚乙烯(各種密度及超高分子量) (Polyethylene (all densities and UHMW)) 聚醯胺(Polyamides) 聚 風(Polysulfones) 聚醯亞胺 (Polyimides) 聚胺基甲酸酯 (Polyurethane) 聚硫化二甲苯 (Polyphenylene sulfide) 聚酯 (Polyesters) 聚乙烯-醋酸乙烯 (Poly(ethylene-vinyl acetate)) 聚乙烯-丙烯酸酯 (Poly(ethylene-acrylate)) 酚醛樹脂 (Phenolics) 環氧樹脂 (Epoxies) 天然橡膠 (Natural rubber) 聚矽烷橡膠(聚矽氧橡膠) (Silicone) 大部分之合成彈性聚合物(丁基及聚丙烯酸類除外) (Most synthetic elastomers (except Butyl or Polyacrylic)).

表 A4 材料輻射穩定的一般原則

材 料	輻射穩定度	備 註
熱塑性塑膠(Thermoplastics):		
聚苯乙烯(Polystyrene)	極佳	
聚乙烯(Polyethylene)	極佳	
聚醯胺(Polyamides)	極佳	
聚醯亞胺(Polyimides)	極佳	
聚 風(Polysulfone)	極佳	原材料為黃色
聚硫化二甲苯 (Polyphenylene sulfide)	極佳	
聚氯乙烯(Polyvinylchloride, PVC)	佳	黃色 - 抗氧化劑及安定劑防止變黃 高分子量有機錫(organotin)安定劑改善輻射穩定度
聚氯乙烯-聚醋酸乙烯 (Polyvinylchloride- Polyvinylacetate)	佳	較 PVC 不穩定
聚偏二氯乙烯(Polyvinylidene chloride)	佳	較 PVC 不穩定
聚乙烯醇縮甲醛(Polyvinyl Formal)	佳	較 PVC 不穩定
聚乙烯醇縮丁醛(Polyvinylbutyral)	佳	較 PVC 不穩定
苯乙烯-丙烯腈共聚合物 (Styrene/Acrylonitrile, SAN)	佳	
聚碳酸酯(Polycarbonate)	佳	黃色 - 影響機械特性不大

聚丙烯 (Polypropylene)	差	必須安定化 - 經照射後其物理特性顯著降低
氟碳聚合物 (Fluoropolymers) : 聚四氟乙烯 (Polytetrafluoroethylene, PTFE) 聚一氯三氟乙烯 (Polychlorotrifluoroethylene, PCTFE) 聚氟乙烯 (Polyvinyl fluoride) 聚偏二氟乙烯 (Polyvinylidene fluoride) 乙烯-四氟化乙烯類 (Ethylene-Tetrafluoroethylene, ETFE) 氟化乙烯 丙烯類 (Fluorinated ethylene propylene, FEP)	差	聚四氟乙烯類及聚一氯三氟乙烯類會受到輻射照射嚴重破壞，其他則稍微穩定些。
纖維素類 (Cellulosics): 酯類 (Esters) 纖維素 (Cellulose)	差	酯類較纖維類不易變質
聚縮醛 (Polyacetals)	差	輻射照射會造成脆化 - 可看出顏色變化 (黃色呈綠色)
熱固性塑膠 (Thermosets):		
酚醛樹脂 (Phenolics)	佳	加入無機添加物後，穩定度更佳
環氧樹脂 (Epoxies)	佳	使用芳香經無機硬化劑後，穩定度更佳
聚酯 (Polyesters)	佳	加入無機或玻璃纖維後，穩定度更佳
雙醣烯丙基碳酸化合物 (Allyl diglycol carbonate (Polyester))	極佳	經照射後仍維持其佳的光學特性
聚氨基甲酸酯 (Polyurethanes) 脂肪類 (Aliphatic) 芳香類 (Aromatic)	極佳 佳	顏色會變深，可能導致產品損壞。
彈性體 Elastomers:		
胺甲酯類 (Urethane)	極佳	
EPDM 乙烯/丙烯/烯三共聚合物	極佳	
天然橡膠 (Natural rubber)	佳	
丁腈橡膠 (Nitrile)	佳	變色
聚氯丁二烯 (Polychloroprene) (新平 (or 氯丁) 橡膠 neoprene)	佳	退色 - 添加芳香經可塑劑可增加材料輻射穩定度
聚矽烷橡膠 (矽膠) (Silicone)	佳	苯基甲基矽膠較甲基矽膠安定
苯乙烯-丁二烯 (Styrene-butadiene)	佳	
聚丙烯酸類 (Polyacrylic)	差	
氯磺化聚乙炔 (Chlorosulfonated polyethylene)	差	
註：部分資料來源 IAEA, 1990		

附錄 B

(參考資料)

輻射滅菌的劑量設定方法

備考：本附錄中所提及的劑量設定方法符合本標準的規定(參見第 5.2.2 節)，本附錄中所出現的其他符合此規定的方法亦可使用。基於此理由，本附錄乃視為參考資料，而且「須」與「應」等術語只適用在本附錄中。換言之，如果決定使用本附錄所述之劑量設定方法的其中一種，則此方法應遵循堅守本附錄所提之規定(須)與建議(應)。

B.1 序論

劑量設定方法與稽核程序使用源自於在自然狀況下微生物數量的不活化資料。這些方法是建立在微生物不活化之機率模式上，當應用於由不同微生物種類混合所組成的微生物負荷量時，此機率模式假設每一種具有其個別的 D_{10} 值。在此模式中，經曝露一給定劑量照射後，將成無菌的特定品項之機率以在照射前於該品項上之微生物起始數量與其 D_{10} 值表示。

此方法包含已經接受低於滅菌劑量之輻射劑量照射的產品或其部分之無菌試驗。一旦確立滅菌劑量，應執行稽核以再確認滅菌劑量達到指定的無菌保證度。

B.2 用語釋義

參見本標準第 2.8 節

B.3 設定劑量之產品選擇與測試

B.3.1 選擇

因應隨後之測試所採用的產品選擇方法會影響到所觀測到的測試結果，所以最好以隨機取樣方式選擇產品。產品可以從例行性生產的批次中選出，該批次可以代表整個生產的過程與條件，而應包括不同時間所製造的單批次產品。若同時製造的批次產品可由每一批次中挑選。用於測試的產品可由在製程中被淘汰的品項中選出，其與該批次內其餘產品相同製程及條件。

B.3.1.1 樣品取樣部分

若可行，整組產品應進行測試，但此情形並非永遠可行。在此情況下，應可選擇產品的一部分(樣品取樣部分，SIP)以符合測試期間處理之方便性。樣品取樣部分大小應在實驗室中可以處理下盡可能與產品相近。如果產品或樣品取樣部分無法在實驗室玻璃器皿中進行測試，可分置於二個或二個以上的容器中，而此容器應視為一個單元，若其中一個容器產生陽性反應，則整體視為陽性反應。樣品取樣部分可依待測產品的長度、重量、體積或表面積計算(參見表 B.23 之範例)。

樣品取樣部分須有效地代表滅菌處理的微生物考驗(challenge)與複雜產品零組件的多樣性，所選擇的樣品取樣部分應充分代表適當的代表產品內或表面的微生物考驗。須考慮產品上的生物負荷量分布，若可證實生物負荷量是均勻分布，則樣品取樣部分可由產品中之任何部位

中選出。若無法證實均勻分布，則樣品取樣部分須由產品中以隨機取樣方式選擇一部分或幾個部分組成。

樣品取樣部分的準備與包裝須選擇生物負荷量改變最小的條件下實施。應在環境控制條件下製備樣品取樣部分，儘可能，包裝材料應等同於最終產品所使用的包裝材料。

須證明所選擇的樣品取樣部分的適當性。樣品取樣部分的生物負荷量須在 20 個未經照射樣品的無菌試驗中，最少產生 17 個陽性無菌試驗 (85%陽性反應)。若未達此標準，則需要更大的樣品取樣部分。

備考：如果對整個產品進行測試，對於未經照射樣品則不指定最小數量之陽性反應。

如果產品標示只聲明流體路徑滅菌度，則流體路徑的測試應視為整個產品(即 SIP=1)的滅菌度。

B.3.1.2 套件式產品的樣品取樣部分

套件式產品包含超過一個以上保健產品，其可能是數個相同的保健產品，或是各種不同程序相關的保健產品。

(1) 包含多個相同保健產品的套件式產品。樣品取樣部分須根據套件式產品內單一保健產品而非套件內所有產品的總和。例如：對包含有五個注射器的套件式產品，測試其中一個注射器則樣品取樣部分為 1.0。

(2) 包含不同保健產品的套件式產品。樣品取樣部分須根據套件式產品內每一種的保健產品，並對每一產品訂定個別的樣品取樣部分。例如：對於含有兩件手術衣、兩條毛巾、兩雙手套與一件布幔的套件式產品，須決定每一種保健產品的個別樣品取樣部分。

B.3.2 微生物試驗

劑量設定實驗中的微生物負荷與無菌試驗，須依據可接受之實驗室規範並符合 ISO 11737-1 與 ISO 11737-2 標準進行。

備考：參見第 5.2.2.2 節之備考。

後續所述的無菌試驗方法採用單一培養基，使用此培養基是假設此培養基最適合殘存的嗜氧性與任意厭氧性微生物的生長。當此假設無效時，須使用其他適當的培養基與培養執行完整劑量設定方法。

備考：當使用單一培養基時，一般建議以大豆酪蛋白消化培養液(Soybean Casein Digest Broth)在培養溫度為 30 ± 2 °C 下培養 14 天。

B.3.3 產品輻射照射此產品的照射(或 SIPs)應符合附錄 C 第 1.5.4 節之規定。

產品最好在其原型態或包裝下進行輻射照射。然而，為了在測試期間簡化操作並降低假陽性測試的可能性，可在進行滅菌之前進行拆解產品並重新包裝。

備考：照射前的處理不見得都是適宜的。在某些情況下，此類處理可能改變微生物對輻射照射的反應，例如：有些處理可能改變在微生物周圍的化學環境，典型的是氧張力(oxygen tension)。

輻射照射的產品或 SIP 的再包裝材料須能承受所照射之輻射劑量與為降低週遭可能的污染所採取的照射後之處理。

B.3.4 劑量設定方法

B.3.4.1 方法一：使用生物負荷量資料的劑量設定

B.3.4.1.1 基本原由

此選擇滅菌劑量的方法及依據產品微生物對輻射照射之反應大於具有標準耐受性之微生物總量的實驗證實。

耐受性(D_{10})之標準分布已合理選擇(參見表 B.24)，且由在照射之前產品上的生物負荷量水準。使用計算的方法求出個別劑量使 SAL 達到 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} 之值。對於所給定平均生物負荷量的劑量計算值列於表 B.1。

實際上，估計量乃由平均生物負荷量所決定，由表 B.1 讀取對具有此生物負荷量的產品達到 SAL 為 10^{-2} 的劑量。此劑量為確認劑量，代表此劑量將標準耐受之微生物數量降低到 100 個滅菌產品中有一個未完全滅菌。當 100 個產品或部分樣品(SIP)隨後曝露於經選擇的確認劑量，且每一產品皆個別測試其滅菌度。如果在 100 個測試中並未超過兩個陽性反應，則以此生物負荷量估計水準，查表 B.1 以提供其他期望之 SAL 的滅菌劑量。

B.3.4.1.2 方法一之步驟

若使用方法一的劑量設定，須遵循下述五個步驟。

備考：範例參見第 B.4 節。

B.3.4.1.2.1 步驟 1：選擇 SAL 與取得產品的樣品

記錄所使用的無菌保證度(SAL)，然後在生產滅菌期前立即由最少三個生產批次中採用隨機取樣方式至少取得 10 個產品。取樣的產品數量須足以有效地代表將被滅菌之產品的生物負荷量。

備考：樣品可能是整個產品或其一部分(SIP)。

B.3.4.1.2.2 步驟 2：測定平均生物負荷量

利用如 ISO11737-1 中的方法來測定：

1. 對所有產品樣品(所有平均生物負荷量)之每產品(或 SIP)的平均生物負荷量；
2. 對此三批次(1, 2 與 3 批次平均)之每產品(或 SIP)的平均生物負荷量。
3. 將此三批次平均的生物負荷量對總平均生物負荷量做比較，決定是否有任何批次的平均值比總平均生物負荷量超過 2 倍或 2 倍以上。

表 B.1 具有耐受性標準分布的不同生物負荷量要達到給定之無菌保證度(SIL)所需之輻射照射輻射量(kGy)表列之值用於方法一中劑量設定之步驟 4 與 5。

平均生物負荷量	無菌保證度					平均生物負荷量	無菌保證度				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
0.063	1.0	2.6	4.8	7.4	10.4	50.25	7.1	10.1	13.3	16.6	20.2
0.075	1.1	2.7	5.0	7.6	10.6	54.55	7.2	10.2	13.4	16.8	20.3
0.088	1.2	2.8	5.1	7.8	10.8	59.20	7.3	10.3	13.5	16.9	20.4
0.10	1.3	3.0	5.3	8.0	11.0	64.22	7.4	10.4	13.6	17.0	20.5
0.12	1.4	3.1	5.5	8.2	11.3	69.65	7.5	10.5	13.7	17.1	20.7
0.14	1.5	3.3	5.7	8.4	11.5	75.51	7.6	10.6	13.9	17.3	20.8
0.17	1.6	3.5	5.9	8.6	11.7	81.83	7.7	10.7	14.0	17.4	20.9
0.19	1.7	3.6	6.0	8.8	11.9	88.67	7.8	10.9	14.1	17.5	21.0
0.22	1.8	3.7	6.2	9.0	12.1	96.04	7.9	11.0	14.2	17.6	21.2
0.26	1.9	3.9	6.4	9.2	12.3	104.0	8.0	11.1	14.3	17.7	21.3
0.29	2.0	4.0	6.5	9.4	12.5	112.6	8.1	11.2	14.4	17.9	21.4
0.34	2.1	4.1	6.7	9.6	12.7	121.9	8.2	11.3	14.5	18.0	21.5
0.39	2.2	4.3	6.8	9.8	12.9	131.9	8.3	11.4	14.7	18.1	21.7
0.44	2.3	4.4	7.0	9.9	13.1	142.6	8.4	11.5	14.8	18.2	21.8
0.50	2.4	4.5	7.1	10.1	13.3	154.3	8.5	11.6	14.9	18.3	21.9
0.57	2.5	4.7	7.3	10.3	13.5	166.8	8.6	11.7	15.0	18.5	22.0
0.65	2.6	4.8	7.5	10.4	13.6	180.3	8.7	11.8	15.1	18.6	22.2
0.73	2.7	4.9	7.6	10.6	13.8	194.8	8.8	11.9	15.2	18.7	22.3
0.83	2.8	5.1	7.8	10.8	14.0	210.5	8.9	12.0	15.3	18.8	22.4
0.93	2.9	5.2	8.0	10.9	14.2	227.4	9.0	12.2	15.5	18.9	22.5
1.05	3.0	5.3	8.1	11.1	14.3	245.6	9.1	12.3	15.6	19.0	22.7
1.17	3.1	5.4	8.2	11.2	14.5	265.2	9.2	12.4	15.7	19.2	22.8
1.32	3.2	5.6	8.3	11.4	14.7	286.3	9.3	12.5	15.8	19.3	22.9
1.47	3.3	5.7	8.5	11.5	14.8	309.0	9.4	12.6	15.9	19.4	23.0
1.64	3.4	5.8	8.6	11.7	15.0	333.4	9.5	12.7	16.0	19.5	23.1
1.83	3.5	6.0	8.8	11.9	15.1	359.7	9.6	12.8	16.1	19.6	23.3
2.04	3.6	6.1	8.9	12.0	15.3	388.0	9.7	12.9	16.2	19.8	23.4
2.27	3.7	6.2	9.0	12.2	15.5	418.4	9.8	13.0	16.4	19.9	23.5
2.51	3.8	6.3	9.2	12.3	15.6	451.1	9.9	13.1	16.5	20.0	23.6
2.79	3.9	6.4	9.3	12.4	15.8	486.3	10.0	13.2	16.6	20.1	23.7
3.09	4.0	6.6	9.4	12.6	15.9	524.2	10.1	13.3	16.7	20.2	23.9
3.42	4.1	6.7	9.6	12.7	16.1	564.9	10.2	13.4	16.8	20.3	24.0
3.77	4.2	6.8	9.7	12.9	16.2	606.6	10.3	13.5	16.9	20.5	24.1
4.17	4.3	6.9	9.9	13.0	16.4	655.6	10.4	13.7	17.0	20.6	24.2
4.60	4.4	7.0	10.0	13.1	16.5	706.2	10.5	13.8	17.1	20.7	24.3
5.06	4.5	7.1	10.1	13.3	16.6	760.5	10.6	13.9	17.3	20.8	24.5
5.57	4.6	7.3	10.2	13.4	16.8	818.8	10.7	14.0	17.4	20.9	24.6
6.13	4.7	7.4	10.4	13.6	16.9	881.4	10.8	14.1	17.5	21.0	24.7
6.74	4.8	7.5	10.5	13.7	17.1	948.7	10.9	14.2	17.6	21.1	24.8
7.40	4.9	7.6	10.6	13.8	17.2	1021	11.0	14.3	17.7	21.3	24.9
8.12	5.0	7.7	10.7	14.0	17.4	1099	11.1	14.4	17.8	21.4	25.1
@ 8.91	5.1	7.9	10.9	14.1	17.5	1182	11.2	14.5	17.9	21.5	25.2
9.76	5.2	8.0	11.0	14.2	17.6	1271	11.3	14.6	18.0	21.6	25.3
10.69	5.3	8.1	11.1	14.4	17.8	1387	11.4	14.7	18.2	21.8	25.4
11.70	5.4	8.2	11.2	14.5	17.9	1470	11.5	14.8	18.3	21.9	25.5
12.80	5.5	8.3	11.4	14.6	18.1	1581	11.6	14.9	18.4	22.0	25.7
13.99	5.6	8.4	11.5	14.7	18.2	1699	11.7	15.0	18.5	22.1	25.8
15.28	5.7	8.5	11.6	14.9	18.3	1827	11.8	15.1	18.6	22.2	25.9
16.69	5.8	8.6	11.7	15.0	18.5	1963	11.9	15.2	18.7	22.3	26.0
18.21	5.9	8.8	11.8	15.1	18.6	2109	12.0	15.3	18.8	22.4	26.1
19.87	6.0	8.9	12.0	15.3	18.7	2266	12.1	15.5	18.9	22.6	26.2
21.66	6.1	9.0	12.1	15.4	18.8	2435	12.2	15.6	19.0	22.7	26.4
23.61	6.2	9.1	12.2	15.5	19.0	2615	12.3	15.7	19.1	22.8	26.5
25.72	6.3	9.2	12.3	15.6	19.1	2808	12.4	15.8	19.3	22.9	26.6

28.00	6.4	9.3	12.4	15.8	19.3	3016	12.5	15.9	19.4	23.0	26.7
30.48	6.5	9.4	12.6	15.9	19.4	3238	12.6	16.0	19.5	23.1	26.8
33.16	6.6	9.5	12.7	16.0	19.5	3476	12.7	16.1	19.6	23.2	26.9
36.06	6.7	9.7	12.8	16.1	19.6	3731	12.8	16.2	19.7	23.3	27.1
39.20	6.8	9.8	12.9	16.2	19.8	4004	12.9	16.3	19.8	23.4	27.2
42.60	6.9	9.9	13.0	16.4	19.9	4297	13.0	16.4	19.9	23.6	27.3
46.28	7.0	10.0	13.2	16.5	20.0	4611	13.1	16.5	20.0	23.7	27.4
平均 微生物 負荷量	無菌保證度					平均生 物負荷 量	無菌保證度				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
4946	13.2	16.6	20.1	23.8	27.5	80629	17.3	20.9	24.6	28.3	32.1
5306	13.3	16.7	20.2	23.9	27.6	86142	17.4	21.0	24.7	28.4	32.3
5691	13.4	16.8	20.4	24.0	27.7	92025	17.5	21.1	24.8	28.5	32.4
6104	13.5	16.9	20.5	24.1	27.9	98302	17.6	21.2	24.9	28.6	32.5
6545	13.6	17.0	20.6	24.2	28.0	105 00	17.7	21.3	25.0	28.8	32.6
7018	13.7	17.1	20.7	24.3	28.1	112140	17.8	21.4	25.1	28.9	32.7
7524	13.8	17.2	20.8	24.5	28.2	119760	17.9	21.5	25.2	29.0	32.8
8065	13.9	17.4	20.9	24.6	28.3	127890	18.0	21.6	25.3	29.1	32.9
8645	14.0	17.5	21.0	24.7	28.4	136560	18.1	21.7	25.4	29.2	33.0
9265	14.1	17.6	21.1	24.8	28.6	145810	18.2	21.8	25.5	29.3	33.1
9928	14.2	17.7	21.2	24.9	28.7	155670	18.3	21.9	25.6	29.4	33.3
10638	14.3	17.8	21.3	25.1	28.8	166190	18.4	22.0	25.7	29.5	33.4
11397	14.4	17.9	21.4	25.2	28.9	177410	18.5	22.1	25.8	29.6	33.5
12209	14.5	18.0	21.6	25.3	29.0	189360	18.6	22.2	25.9	29.7	33.6
13078	14.6	18.1	21.7	25.4	29.1	202110	18.7	22.3	26.1	29.8	33.7
14006	14.7	18.2	21.8	25.5	29.2	215710	18.8	22.5	26.2	29.9	33.8
15000	14.8	18.3	21.9	25.6	29.3	230220	18.9	22.6	26.3	30.1	33.9
16062	14.9	18.4	22.0	25.7	29.5	245650	19.0	22.7	26.4	30.2	34.0
17197	15.0	18.5	22.1	25.8	29.6	262110	19.1	22.8	26.5	30.3	34.1
18411	15.1	18.6	22.2	25.9	29.7	279660	19.2	22.9	26.6	30.4	34.2
19709	15.2	18.7	22.3	26.0	29.8	298370	19.3	23.0	26.7	30.5	34.3
21096	15.3	18.8	22.4	26.1	29.9	318310	19.4	23.1	26.8	30.6	34.5
22578	15.4	18.9	22.5	26.2	30.0	339560	19.5	23.2	26.9	30.7	34.6
24162	15.5	19.0	22.6	26.3	30.1	362200	19.6	23.3	27.0	30.8	34.7
25885	15.6	19.1	22.7	26.4	30.3	386320	19.7	23.4	27.1	30.9	34.8
27664	15.7	19.2	22.8	26.4	30.4	412030	19.8	23.5	27.2	31.0	34.9
29596	15.8	19.3	23.0	26.7	30.5	439420	19.9	23.6	27.3	31.1	35.0
31661	15.9	19.4	23.1	26.8	30.6	468660	20.0	23.7	27.4	31.2	35.1
33867	16.0	19.5	23.2	26.9	30.7	499690	20.1	23.8	27.5	31.3	35.2
36222	16.1	19.7	23.3	27.0	30.8	532810	20.2	23.9	27.6	31.5	35.3
39739	16.2	19.8	23.4	27.1	31.0	568080	20.3	24.0	27.7	31.6	35.4
41426	16.3	19.9	23.5	27.2	31.1	605660	20.4	24.1	27.8	31.7	35.5
44296	16.4	20.0	23.6	27.3	31.2	645680	20.5	24.2	28.0	31.8	35.7
47360	16.5	20.1	23.7	27.4	31.3	688310	20.6	24.3	28.1	31.9	35.8
50632	16.6	20.2	23.8	27.6	31.4	733710	20.7	24.4	28.2	32.0	35.9
54126	16.7	20.3	23.9	27.7	31.5	782060	20.8	24.5	28.3	32.1	36.0
57855	16.8	20.4	24.0	27.8	31.6	833540	20.9	24.6	28.4	32.2	36.1
61836	16.9	20.5	24.1	27.9	31.7	888370	21.0	24.7	28.5	32.3	36.2
66086	17.0	20.6	24.2	28.0	31.8	946746	21.1	24.8	28.6	32.4	36.3
70622	17.1	20.7	24.3	28.1	31.9	1008900	21.2	24.9	28.7	32.5	36.4
75463	17.2	20.8	24.5	28.2	32.0						

備考：出現在表 B.1 之高生物負荷量並不表示其為標準值。

在測試均為陰性反應之緊接著增加劑量中，在 20 個測試中發生一個陽性反應中尋找最低劑量。此外，在三個增加劑量實驗中的每一個，在增加劑量中並無超過一個更陽性無菌反應超過第 B3.4.2.2.2.2 節 d*kGy。

B.3.4.1.2.3 步驟 3：制定確認劑量

為制定確認劑量，使用下述兩者之一(如在步驟 2 的測定)：

- 如果一個或一個以上批次平均超過整體平均生物負荷量兩倍，則採用最高批平均；
- 如果每個批次平均小於整體平均生物負荷量兩倍，則採用整體平均微生物負荷量。

根據平均生物負荷量(整體平均生物負荷量或最高批次平均)並使用表 B.1 決定確認劑量。若平均生物負荷量並未列於表中，則採用大於實際平均微生物負荷量並且最接近平均生物負荷量之值。

備考：表 B.1 乃設計做為樣品在 $SAL=10^{-2}$ 的滅菌處理之平均生物負荷量耐受性測試之用。樣品可能是整個產品或其部分(SIP)，若產品的一部分已經測試，這部分樣品的生物負荷量應被做為測定確認劑量。

B.3.4.1.2.4 步驟 4：執行確認劑量實驗

為執行此實驗，由單一批次產品中選擇 100 個產品。執行步驟 4 時，此 100 個產品可由在步驟 2 中估計生物負荷量中所使用批次之一，或可代表一般生產條件製造的第四個批次中選擇其一。在選擇做為被使用的批次時須考慮到微生物在保健產品上的能力。

由上述步驟 3 之表 B.1 所取得之確認劑量進行樣品的輻射滅菌。實際劑量可能偏離該確認劑量達 +10 %，若照射劑量少於計算之確認劑量的 90 %，該測試可再重複進行。

備考 1：使用不具有生物負荷量估計的確認劑量實驗是無效的。

個別對照射後的產品(SIPs)進行無菌試驗，以大豆酪蛋白消化培養液在 30 ± 2 °C，培養 14 天進行無菌試驗(根據 ISO11737-2)，並記錄無菌試驗陽性的數量。

- 2：可適當地使用其他培養基與孵育條件(參閱 B.3.2)。若在 100 個完成無菌試驗中陽性結果未超過二個時，則統計上的驗證可被接受。
- 3：允許兩個陽性反應的基本原理乃根據統計之機率性，當平均微生物負荷量被用於預測 100 個樣品中期望只有一個非無菌的劑量時，發生 0、1 或 2 個陽性反應之可能性為 0.92。

若無菌試驗超過兩個陽性結果，且無法歸因於未正確執行生物負荷量的估計、無菌試驗或確認劑量的照射(例如：照射劑量低於計算確認劑量的 90%)，則此劑量設定方法無效，並且須使用包含自然狀況下污染微生物之輻射耐受性量測的另一種方法(如方法 2)。

B.3.4.1.2.5 步驟五：制定滅菌劑量

若此驗證過程合格(即統計上驗證被接受)，使用表 B.1 並藉由尋找在表中相等或大於產品之平均生物負荷量之最接近的生物負荷量值以獲得滅菌劑量，並讀得達到期望 SAL 之所需要的劑量。

備考：對整個產品(SIP=1.0)而言，用以獲得滅菌劑量之生物負荷量為平均生物負荷量。若產品的一部分進行測試(如步驟 2)以決定微生物負荷量(SIP 生物負荷量)，則生物負荷量應除以 SIP 做為決定整個產品之平均生物負荷量。

B.3.4.1.3 方法一的稽核

已確立之滅菌劑量須基於最近劑量實驗或由先前劑量核定(第 B.3.5 節)所增加的劑量。為確定劑量持續有效，應依照第 B.3.5 節每三個月進行稽核。

B.3.4.2 方法二：由增加劑量決定外插因子之部分陽性資訊的劑量設定。

備考 1：在隨後的步驟與範例中，當其論及由單一批次產品所得結果則注記為下標；當論及全部三批次的總和則注記為上標。

2：對於第 B.3.4.2.2 節方法 2A 與 2B 的 A kGy、DS kGy 與滅菌劑量計算並不相同，因此，應更加注意使用正確計算方法。

3：方法 2B 要求使用整個產品(SIP=1.0)；而方法 2A 可使用整個產品或其一部分(SIP≤1.0)。

B.3.4.2.1 基本原由

使用方法二獲得有關在產品上微生物之輻射耐受性的資訊，此方法使用產品樣品已曝露於一系列增加劑量之無菌試驗的結果，以估計在 100 個產品中只有一個非無菌(即 SAL=10⁻²)之計量。對於曝露於此劑量之微生物存活須具有一個比起始生物負荷量更均勻的 D₁₀ 值，從增加劑量實驗中估算此 D₁₀ 值，且使用此估算值決定 SAL 低於 10⁻² 之滅菌劑量。

計算之滅菌劑量的正確性通常依據超過確認推斷的正確性。在實驗計畫之廣泛性試驗中利用電腦模擬微生物不活化，對其抗耐性分布已經測量得之微生物總量的推論正確性已經確立。

如上述原因的細闡述與電腦模擬的結果可參考 Davis、Strawderman 與 Whitby(1984)的著作。

下文描述兩個步驟程序：

- (1) 方法 2A 是針對由正常製造程序生產並具有生物負荷量之產品。
- (2) 方法 2B 是針對具有一致性且非常低生物負荷量的產品。

B.3.4.2.2 方法 2A 的步驟(“一般”產品)

方法 2A 的劑量設定須遵循下述四個步驟。

備考：範例參見第 B.4 節。

B.3.4.2.2.1 步驟 1：選擇 SAL 並取得產品樣品

記錄將使用之無菌保證度，在產品滅菌步驟前立即由三個獨立的產品批次中的每一批次中隨機取樣最少 280 個產品，須滿足

第 B.3.1.1 節 SIP 的選擇條件。

備考：樣品可能是整個產品或其一部分(產品取樣部分，SIP)

B.3.4.2.2.2 步驟 2：執行增加劑量實驗

對三個批次的每一批次，取 20 個產品(或其部分)，以一系列不少於九個劑量且以每次增加 2 kGy 方式進行照射。劑量須以單獨的方式照射並且可由公稱劑量隨機方式 ± 1.0 kGy 或 $\pm 10\%$ ，取兩者中較大者。若照射劑量少於規定範圍，則可重複進行增加劑量。以劑量計對產品的每次照射劑量進行個別監測。

經照射的產品或其部分以大豆酪蛋白消化培養液在 $32\pm 2^\circ\text{C}$ 下培養 14 天進行滅菌的個別測試(符合 ISO 11737-2)。記錄無菌測試結果陽性與陰性的數量。

備考：若適用時，可使用其他培養基及培養條件(參閱第.3.2)。

由此實驗，可獲得下列數值。

B.3.4.2.2.2.1 A kGy 與第一部分陽性 kGy 對三批次中的每一批次，由增加劑量照射系列中決定在 20 測試中至少有一個陰性反應的最低劑量。指定這些劑量為 ffp kGy 並找出中位數，在 ffp kGy 中位數劑量下使用陽性無菌試驗的數量，由表 B.2 決定 AkGy 並記錄其值。

備考：A kGy 為先前劑量增加量的比例部分，此增加劑量系從 ffp kGy 中位數減得，以轉換成預期發生 1 個陽性無菌試驗的劑量。

計算 A kGy(方法 2A)的公式為：

$$A \text{ kGy} = (2 \text{ kGy}) \frac{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)]\}}{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)]\}} \quad \dots\dots(B.1)$$

n 是測試反應為陰性的數量

由方程式(B.2)計算 FFP kGy

$$FFP \text{ kGy} = \text{ffp 中位數劑量} - A \text{ kGy} \quad \dots\dots(B.2)$$

備考：FFP kGy 是在 20 個已照射樣品中僅出現一個是無菌情況下的估計劑量。

B.3.4.2.2.2.2 D*kGy

對三批次中的每批次，由下列兩者之一決定 d* Gy：

(1) 在兩個連續劑量中均為陰性反應的試驗找出最低劑量。隨後在增加劑量系列中任何所剩下的測試並不超過一個陽性反應。或

(2) 找出在 20 個測試中發生一個陽性反應的最低劑量，而緊接著增加劑量的測試均為陰性反應。

此外，在三個增加劑量的每一個實驗，超過 d*kGy 以後每一個增加劑量中的無菌試驗並沒有一個超過陽性反

應。

表 B.2 在 ffp kGy 中位數下之滅菌試驗為陽性不同數量的 A kGy 值 (方法 2A)

各種 ffp kGy 中位數下無菌試驗陽性的數量	A kGy	在 ffp kGy 中位數滅菌試驗為陽性不同之數量	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

根據下列方式指定 D^* kGy :

- (1) 若最高批次 d^* kGy 超過中位數 d^* kGy 不多於 5 kGy, 則 D^* kGy 為中位數批次 d^* kGy。或
- (2) 若最高批次 d^* kGy 超過中位數 d^* kGy 5kGy 或以上時, 則 D^* kGy 為最高批次 d^* kGy 變成。

備考: D^* kGy 為達到 $SAL = 10^{-2}$ 所需劑量之最初估計值。

B.3.4.2.2.2.3 CD* 批次

指定 d^* kGy 等於 D^* kGy 的批次為 CD* 批次。若超過一批次之 d^* kGy 等於 D^* kGy, 則在這些批次中以隨機方式選擇其一做為 CD* 批次。

B.3.4.2.2.3 步驟 3: 執行確認劑量實驗

在 D^* kGy 劑量下由 CD* 批次中照射 100 個產品或其一部分, 使用劑量計監測照射劑量並標明為 DD* kGy。實際劑量可能變異超過 DD* kGy 劑量達 +1.0 kGy 或 +10%, 取其較大者。若照射劑量少於 DD* kGy 的 90%, 則該測試可重複進行。

用大豆酪蛋白消化培養液在 30 ± 2 °C 中培養 14 天 (符合 ISO11737-2 標準), 對經照射的產品 (或其部分) 個別進行無菌試驗。並記錄在此試驗下無菌試驗的陽性數量。

備考 1: 若適用時。可使用其他培養基與培養條件 (參見第 B.3.2 節)。

2: 本實驗用以確認 100 個產品或其一部分中只有一個預期為非無菌的劑量估計 (第一個無陽性, FNP kGy)。

由此實驗可獲得下列數值:

- (1) 實際照射劑量 DD* kGy;
- (2) 無菌試驗的陽性數量 CD*;
- (3) 第一個無陽性 kGy:

- 若 CD* 小於或等於 2，則 FNP kGy 等於 DD* Gy；
- 若 CD* 大於 2 且小於 10，則 FNP kGy 等於 DD*+2.0 kGy；
- 若 CD* 大於 9 且小於 16，則 FNP kGy 等於 DD*+4.0 kGy；
- 若 CD* 大於 15，則 D* kGy 值應重新測定(步驟 2)。

B.3.4.2.2.4 步驟 4：制定滅菌劑量

由 FFP kGy 與 FNP kGy，依 FNP 與 FFP kGy 的差異值，使用 B.3 或 B.4 方程式決定 DS kGy。

若 (FNP-FFP)kGy 小於 10kGy(方法 2A)

$$\text{則 DS kGy} = 2 + 0.2(\text{FNP-FFP})\text{kGy} \quad \dots(\text{B.3})$$

備考 1：使用 B.3 方程式時，若 (FNP-FFP)kGy 小於 0，則設定 (FNP-FFP)=0。

若 (FNP-FFP)kGy 等於或大於 10kGy(方法 2A)

$$\text{則 DS kGy} = 0.4(\text{FNP-FFP})\text{kGy} \quad \dots(\text{B.4})$$

使用 B.5 方程式建立方法 2A 中之 D** kGy

方法 2A 的 D** kGy 公式為：

$$\text{若 D** kGy} = \text{DD* kGy} + [\log(\text{CD*})](\text{DS})\text{kGy} \quad \dots(\text{B.5})$$

備考 2：若 CD* 等於 0，則設 $[\log(\text{CD*})]=0$

使用 B.6 方程式計算方法 2A 的滅菌劑量

滅菌劑量(方法 2A)

滅菌劑量 =

$$\text{D**kGy} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2](\text{DS})\text{kGy} \quad \dots(\text{B.6})$$

式中：

D** kGy 為提供測試樣品 10^{-2}SAL 之估計劑量；

SAL 為產品之預選的無菌保證度；

SIP 用於決定 D** kGy 與 DS kGy 之產品的一部分 (樣品取樣部分)；

DS kGy 於 D** kGy 生物存活為達到 90% 不活化所需要之估計劑量。

備考 3：劑量的計算應由精確至小數點一位的數據求得，此滅菌劑量亦可到小數點一位(以一般的進位法)。

4：無菌試驗並非使用整個產品，則 B.6 方程式中的 $\log(\text{SIP})$ 項會提供適當的修正。

B.3.4.2.3 方法 2A 的稽核

滅菌劑量之建立須根據最近所進行的劑量試驗或根據由劑量稽核所指示之增加的劑量。

為測定滅菌劑量為持續有效，須依據第 B.3.5 節執行劑量的稽核。

B.3.4.2.4 方法 2B 的步驟(具有一致性且非常低生物負荷量的產品)須符合下列三項規定，方法 2B 的使用才有效。

(1) 使用整個產品(SIP=1.0)；

(2) 經具有任何增加劑量的照射後，無菌試驗陽性反應的數量，在任何產品批次每 20 個中不得超過 14 個。

(3) FNP kGy 不得超過 5.5 kGy。

方法 2B 的劑量設定，須遵循下列四個步驟：

備考：範例參見第 B.4 節。

B.3.4.2.4.1 步驟 1：選擇 SAL 和取得產品樣品

記錄將使用之無菌保證度。在產品滅菌期前立即由三個獨立的產品批次中的每一批次中隨機取樣至少 260 個產品。

方法 2B 使用整個產品(SIP=1.0)做生物負荷量與無菌試驗。若整個產品無法置於單一個測試容器中，可使用數個測試容器來進行，而其結果可視同單一樣品的結果。

B.3.4.2.4.2 步驟 2：執行增加劑量的實驗

由三個批次中取 20 個產品以一系列不少於八個劑量且每次增加 1 kGy(公稱劑量)方式進行照射。劑量須以獨立的方式照射並且可由公稱劑量以隨機方式±0.5 kGy 或±10 %，取兩者中之較大者(但劑量 1.0 kGy 只能改變±0.2 kGy)，若照射劑量少於規定範圍，則可重複進行增加劑量。

以劑量計對產品每次照射劑量進行個別監測。

以大豆酪蛋白消化培養液，在 30±2 °C 下培養 24 天(符合 ISO11737-2)，對經照射產品進行無菌試驗的個別測試。記錄無菌試驗陽性與陰性的數量。

備考：若適用時，使用其他培養基與培養條件(參見第 B3.2 節)。

在方法 2B 中，經任何劑量的照射後，在任何產品批次中其無菌試驗的陽性數量不得在 20 個中超過 14 個。若發現超過 14 個，應採用另一個劑量設定方法(例如：方法 2A)。由此實驗，可獲得下列各節的數值。

B.3.4.2.4.2.1 A kGy 與第一個部分陽性(FFP)kGy

對三批次中的每一批次的增加劑量系列中，確認 20 個測試中至少一個為陰性的最低劑量，並指定這些劑量為 ffp kGy 並找出中位數。

由 ffp kGy 中位數值之無菌試驗陽性的數量，參照表 B.3 決定 A KGy 值。

備考：A kGy 為先前劑量增加量的比例部分，此增加劑量係從 ffp kGy 中位數減得，以轉換成預期發生 19 個陽性無菌試驗的劑量。

計算 kGy(方法 2B)的公式為：

$$A \text{ k Gy} = 1 \text{ kGy} \frac{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)]\}}{\{\log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)]\}} \dots(B.7)$$

式中：

n 是測試反應為陰性的數量

由方程式(B.8)計算 FFP kGy(方法 2B)

$$FFPkGy = \text{ffp 劑量中位數} - A \text{ kGy} \dots(B.8)$$

備考：FFP kGy 乃是在 20 個已滅菌的樣品中只有一個是無菌情況下的估計劑量。

表 B.3 在 ffp kGy 之中位數下，為不同陽性無菌試驗數量之 kGy 值（方法 2B）

在不同 ffp kGy 中位數值下陽性無菌試驗的數量	A kGy	在不同 ffp kGy 中位數值下陽性無菌試驗的數量	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		

B.3.4.2.4.2.2 D*kGy

三批次中的每批次，由下列兩者之一決定 d*kGy：

(1) 在兩個連續劑量中均為陽性反應的試驗找出最低劑量。

隨後在增加劑量系列中任何所剩下的測試並不超過一個陰性反應。或

(2) 找出在 20 個測試中發生一個陽性反應的最低劑量，其緊接著增加劑量均為陰性反應。

此外，在三個增加劑量的每一個實驗中，超過 d*kGy 以後的每一個增加劑量中的無菌試驗並沒有一個超過陽性反應。根據下列所述指定 D*kGy：

(1) 若最高批次 d*kGy 超過中位數批次 d*kGy 少於 5kGy，則 d*kGy 中位數批次為 D*kGy。

(2) 若最高批次 d*kGy 超過中位數批次 d*kGy 大於或等於 5kGy 時，則 D*kGy 為最高批次 d*kGy。

備考：d*kGy 是為達到 SAL=10⁻² 所需劑量最初估計值。

B.3.4.2.4.2.3 CD*批次

指定 d*kGy 等於 D*kGy 的批次為 CD*批次。若超過一批次之 d*kGy 等於 D*kGy，則在這些批次中以隨機方式選擇其一做為 CD*批次。

B.3.4.2.4.3 步驟 3：執行確認劑量實驗

在 D*kGy 劑量下由 CD*批次中照射 100 個產品或其一部分，使用劑量計監測照射劑量並標明為 DD*kGy。實際劑量可能變異超過 DD*kGy 劑量達 +1.0 kGy 或 +10%，取其較大者。若照射劑量少於規定範圍，則可重複進行增加劑量。

以大豆酪蛋白消化培養液在 30±2 °C 中培養 14 天（符合 ISO11737-2 標準），對經照射產品（或其部分）個別進行無菌試驗。並記錄在此實驗下無菌試驗陽性的數目。

備考 1：若適用時，可使用其他培養基與培養條件（參見第

B.3.2 節)。

2：本實驗用以確認 100 個產品或其一部分中只有一個預期為非無菌的劑量估計(第一個五陽性，First No Positives,FNP kGy)。

由此實驗可獲得下列數值：

- (1) 實際照射劑量 DD*kGy；
- (2) 無菌試驗的陽性數量 CD*；
- (3) FNP kGy(對方法 2B 而言，FNP 不超過 5.5kGy。若 FNP 超過 5.5 kGy，則應使用如方法 2A 等其他劑量設定方法)：
 - 若 CD*小於或等於 2，則 FNP kGy 等於 DD*kGy；
 - 若 CD*大於 2 且小於 10，則 FNP kGy 等於 DD*+2.0kGy；
 - 若 CD*大於 9 且小於 16，則 FNP kGy 等於 DD*+4.0kGy；
 - 若 CD*大於 15，則 D**kGy 值應重新測定(步驟 2)。

B.3.4.2.4.4 步驟 4：確立滅菌劑量

由 FFP kGy 與 FNP kGy，使用 B.9 方程式決定 DS kGy(方法 2B)。

$$DS \text{ kGy} = 1.6 + 0.2(\text{FNP} - \text{FFP}) \text{ kGy} \quad \dots(\text{B.9})$$

備考 1：當使用 B.9 方程式，若 (FNP-FFP)kGy < 0，則設 (FNP-FFP)=0。

使用 B.10 方程式確立方法 2B 的 D**kGy。

方法 2B 的 D**kGy 值的公式為：

$$D^{**} \text{ kGy} = DD^{*} \text{ kGy} + [\log(CD^{*})](DS) \text{ kGy} \quad \dots(\text{B.10})$$

備考 2：若 CD*等於 0，則設定[log(CD*)]=0。

使用 B.11 方程式計算方法 2B 的滅菌劑量。

$$\text{滅菌劑量} = D^{**} \text{ kGy} + [-\log(\text{SAL}) - 2](DS) \text{ kGy} \quad \dots(\text{B.11})$$

其中：

D**kGy 是提供測試樣品為 10^{-2} SAL 之估計劑量值；

SAL 為產品之預選之無菌保證度；

DS kGy 為微生物在 10^{-2} 確認劑量(D**kGy)下具有為達到 90%不活化所需之要求的估計劑量值。

備考 3：劑量的計算應由精確至小數點一位的數據求得，此滅菌劑量亦可到小數點一位(以一般的進位法)。

B.3.4.2.5 方法 2B 的審查

滅菌劑量須依最近所進行的實驗建立滅菌劑量或依由劑量審核(第 B.3.5.3 節)所指示之增加的劑量。為測定滅菌劑量的持續正確，須依據第 B.3.5 節執行劑量的審核。

B.3.5 菌劑量稽核

B.3.5.1 目的與頻率

若已確立滅菌劑量，則需定期稽核以確認滅菌劑量。一般生產的產品，每隔三個月執行稽核以檢測生物負荷量的變化可能需提高滅菌劑量的需求。

對 100 個單位或其一部分進行照射，當使用劑量達到 10^{-2} SAL 時(確認

劑量或 D^{**} kGy)以確定稽核作業是單獨對每一個產品進行滅菌試驗，以決定滅菌試驗陽性反應數目。根據稽核的結果，以確定滅菌劑量增加或重新建立。

B.3.5.2 步驟

稽核須依據下列方式進行：

- (1)在產品滅菌前，立即由隨機選擇的生產批次中取得 110 個隨機樣品。
- (2)使用原始劑量設定實驗的 SIP 與生物負荷量測試方法，測定 10 個產品或其一部分的每一個之生物負荷量。
- (3)再使用相同 SIP，以在原劑量設定實驗中的確認劑量(方法 2) D^{**} kGy，對所剩餘的 100 個產品或其一部分進行照射。
若之前的稽核中確認劑量已經增加，則應使用增加後的確認劑量。實際劑量可以高於確認劑量(方法 2, D^{**} kGy)的 10 %以內。若照射劑量低於計算後確認劑量的 90 %，則測試可以重複。
- (4)使用原始劑量設定實驗所用的培養基與培養條件進行無菌測試。

B.3.5.3 解釋與因應措施

環境與製造控制的審查連同生物負荷量估計應配合稽核結果實施，若審查指出控制的不足，則應採取適當的措施。

- (1)若有兩個或兩個以下的陽性反應，則可接受原滅菌劑量，不需要額外的措施。
- (2)若有三或四個陽性反應，則原滅菌劑量是無法被接受的。因此滅菌劑量須立即增加(參考第 B.3.5.4.1 節或第 B.3.5.4.2 節適用的內容)。因此，原確認劑量可執行再測試以確認滅菌劑量是否持續增加。
 - (a)於再測試中，若有兩個或兩個以下的陽性反應，而且環境與製造控制的審查與產品生物負荷量顯示無任何數值超出已建立的規格，則可繼續使用原始滅菌劑量。
 - (b)於再測試中，若有 3 至 4 個陽性反應，則遵循規定於 5 至 6 個陽性反應[第 B.3.5.3(3)節]的稽核措施。
 - (c)於再測試中，若有 5 個以上陽性反應，則遵行規定於 7 個或 7 個以上的陽性反應[第 B.3.5.3(d)節]的稽核措施。

若滅菌劑量持續增加，則下一季的稽核須使用修訂過的確認劑量進行。若滅菌劑量未持續增加，則下一季的稽核須使用原始確認劑量進行。

除非有文件證明該稽核是受不被接受的程序或低劑量(例如照射劑量低於確認劑量的 90 %)影響，否則並不允許重複進行滅菌劑量的稽核。

- (3)若有 5 或 6 個陽性反應，則原滅菌劑量並不適合。因此滅菌劑量須立刻增加(參考第 B.3.5.4.1 節或第 B.3.5.4.2 節適用的內容)且不允許重新測試，該滅菌劑量須重新建立。

下一季稽核須使用修訂後的確認劑量或當滅菌劑量重新建立時，使用新的確認劑量。

- (4)若有 7 個或 7 個以上陽性反應且生物負荷量並無顯著增加，則生物

負荷量之輻射耐受性可能已經改變，使得所使用的假設耐受性失效。在這些情況下，此滅菌劑量不能增加且須重新建立。除非有文件證明該稽核是受不被接受的程序或低劑量(例如照射劑量低於確認劑量的 90 %)影響，否則並不允許重複進行滅菌劑量的稽核。

B.3.5.4 劑量之增加

B.3.5.4.1 方法 1

根據下列方式進行確認劑量的修訂與滅菌劑量的增加：

(1) 若在稽核時：

- (a) 有 3 或 4 個陽性反應；
- (b) 有 5 或 6 個陽性反應發生且生物負荷量呈現增加，則改為確認與滅菌劑量至下列二者的較大值：
 - 利用稽核時取得的平均生物負荷量，並依據表 B.1 決定新的確認與滅菌劑量。
 - 當建立原滅菌劑量時，將平均生物負荷量乘以 10，並使用此修正後的生物負荷量，由表 B.1 獲得新的確認與滅菌劑量。

(2) 若在稽核時有 5 或 6 個陽性反應且生物負荷量並無增加，則輻射耐受性可能已經改變，使所用的耐受性失效。在這些情況下，滅菌劑量不能夠增加，不允許以原滅菌劑量進行的滅菌，且滅菌劑量須重新建立。

B.3.5.4.2 方法 2

根據下列方式進行確認劑量的修正與滅菌劑量的增加：

(1) 若在稽核時：

- (a) 有 3 或 4 個個陽性反應；
- (b) 有 5 或 6 個陽性反應發生且生物負荷量呈現增加，則利用下列方程式計算確認劑量的修正值與滅菌劑量的增加量：

用於方法 2A 與 2B 的確認劑量修正值

$$D^{**}kGy = DD^{*}kGy + [\log(CD^{*})](DS)kGy \quad \dots(B.12)$$

式中：

CD* 是由曝露於稽核劑量下無菌試驗陽性的數量；DS kGy 由方程式 B.3、方程式 B.4 或方程式 B.9 中之適合者計算之。備考：FNP kGy 是根據稽核的 CD*，FFP kGy 由原劑量設定實驗得到。

用於方法 2A 之增加滅菌劑量公式：

$$\text{滅菌劑量} = D^{**}kGy + (-\log(SAL) - \log(SIP) - 2)(DS)kGy \quad \dots(B.13)$$

用於方法 2B 之增加滅菌劑量公式

$$\text{滅菌劑量} = D^{**}kGy + [-\log(SAL) - 2](DS)kGy \quad \dots(B.14)$$

(2) 若在稽核時有 5 或 6 個陽性反應生物負荷量並無增加，則輻射耐受性可能已經改為使所用的耐受性失效。在這些情況下，滅菌劑量不能夠增加，不允許以原滅菌劑量進行的滅菌，而且滅菌劑量須重新建立。

B.3.5.5 生物指示劑與無菌試驗

用於確效與製程監測，使用的生物指示劑，或用於產品放行的無菌試驗，並不建議於輻射滅菌中使用。

有許多微生物比芽孢桿菌孢子之典型生物指示劑更具有較高的輻射耐受性的微生物，這些微生物天生對輻射具有較高的耐受性，或者在特定的情況下(例如在厭氧、覆膜狀況下)能夠變得對輻射有較高的耐受性。許多微生物耐受性的清單可在 Block(1983)所發表的文章中查得。再者，工業界的經驗指出，在許多例子中具有自然發生生物負荷量的產品之輻射耐受性超過芽孢桿菌孢子的耐受性。因此，除非能證明產品的耐受性無菌試驗低於生物指示劑的耐受性，否則生物指示劑並不建議作為確效或程序的監測。

因為必須有大量的測試樣品以證實無菌保證度，所以使用產品的無菌試驗去證實低於 10^{-2} (如 $10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$)的無菌保證度並不適宜。例如，為了證實 10^{-6} 無菌保證度必須有一百萬個品項在曝露於滅菌程序後進行無菌試驗，因為典型的無菌試驗假陽性反應可達到的程度為 1/1000 或 0.1 %，所以是不切實際的。因此，不建議使用產品無菌試驗於程序監測與產品的放行。

B.4 實例

B.4.1 方法 1 的範例

提供用於方法 1 的兩個範例，第一例是對於產品太大而不易測試，所以使用產品的一部分(SIP<1)，且要求最終使用時具有 10^{-6} 無菌保證度。第二例是對於能夠使用整個產品(SIP=1)進行耐受群體確認的產品，且要求最終使用時具有 10^{-3} 無菌保證度。第二例需持續進行稽核與增加滅菌劑量(表 B.6)。

表 B.4 決定滅菌劑量(方法 1, SIP<1)

項 目	數 值	說 明
步驟 1		
無菌保證度	10^{-6}	此例產品最終使用要求 10^{-6} 無菌保證度。
SIP	0.05	當產品太大以致無菌試驗不易進行，選擇 1/20 之產品進行耐受群組確認。
步驟 2		
SIP 生物負荷量	59	由三批次產品測試所得之 50、62 與 65 無菌保證度生物負荷量其平均為 59。個別微生物負荷量結果中並無任何一個是平均生物負荷量 59 的兩倍，因此以 59 去建立確認劑量。

平均生物負荷量	1180	用於產品測試之生物負荷量的計算如下： 50/0.05 = 1000 62/0.05 = 1240 65/0.05 = 1300 因此平均生物負荷量等於 1180，個別生物負荷量結果中並無任何一個是平均生物負荷量 1180 的兩倍，因此若此確認測試結果可被接受，則此 1180 平均生物負荷量將做為滅菌劑量之建立。
步驟 3		
確認劑量	7.3 kGy	於表 B.1 中 找出 SIP 生物負荷量 59 之確認劑量。 (由於 59 生物負荷量並未被列於表中，則使用下一個較大的 59.2 生物負荷量)
步驟 4		
滅菌結果	在 6.8 kGy 下有 2 個陽性反應	實際劑量落於指定的劑量範圍內(即小於 8.0 kGy)而且無菌試驗結果可被接受(即 ≤ 2 個陽性反應)，因此確認被接受。
步驟 5		
達到 10^{-6} SAL 的滅菌劑量	25.2 kGy	根據表 B.1，做為平均產品生物負荷量為 1180 之 10^{-6} SAL 滅菌劑量等於 25.2 kGy。(由於 1180 生物負荷量並未被列於表中，則使用下一個較大的 1182 生物負荷量)

表 B.5 決定滅菌劑量(方法 1, SIP=1)

項 目	數 值	說 明
步驟 1		
無菌保證度	10^{-3}	此例產品最終使用要求 10^{-3} SAL。
SIP	1.00	使用所有產品做為耐受群組確認。
步驟 2		
SIP 生物負荷量	382	由三批次產品測試中所得 360、402 與 384 SIP 生物負荷量其平均為 382。個別生物負荷量結果中並無任何一個是平均生物負荷量 382 的兩倍，因此以 382 去建立確立劑量。
平均生物負荷量	382	使用整個產品(SIP = 1.00)，因此並不需要進行計算以決定產品的平均生物負荷量。個別生物負荷量結果中並無任何一個是平均生物負荷量 382 的兩倍，因此以平均生物負荷量 382 做為滅菌劑量之建立。
步驟 3		
確認劑量	9.7 kGy	於表 B1 中找出 382 之 SIP 生物負荷量之確認劑量。 (由於 382 生物負荷量並未被列於表中，則使用下一個較大的 388 生物負荷量)
步驟 4		
滅菌結果	在 10.1 kGy 下有 1 個陽性反應	實際劑量落於指定的劑量範圍內(即小於 10.7 kGy)而且無菌試驗結果可被接受(即 ≤ 2 個陽性反應)，因此確認應予接受。
步驟 5		
為了 10^{-3} SAL 的滅菌劑量	12.9 kGy	根據表 B.1，做為平均產品生物負荷量為 382 之 10^{-3} SAL 滅菌劑量等於 12.9kGy。(由於 382 生物負荷量並未被列於表中，則使用下一個較大的 388 生物負荷量)

方法 1 的稽核

不論是否使用 SIP 等於 1 或小於 1，方法 1 的稽核程序均相同。下例是表 B.5 例子的延續，其中具有一個最終使用要求 SAL 10^{-3} 的產品之滅菌劑量被決

定；在原確效的步驟 2 觀察到 382 的平均生物負荷量；在步驟 3 建立 9.7 kGy 確認劑量；在步驟 5 建立 12.9 kGy 確認劑量。表 B.6 是滅菌劑量確立後第一季稽核的一個範例。

表 B.6 確認劑量的修正與滅菌劑量的加重(方法 1)

項 目	數 值	說 明
進行季稽核而且曝露於 9.5 kGy 劑量後發現有四個陽性反應，因此需決定確認劑量修正與滅菌劑量的加重。(注意稽核劑量是落於步驟 3 之確認劑量加±1.0 kGy 的範圍之內)		
SAL	10^{-3}	此例產品最終使用要求 10^{-3} SAL。
平均生物負荷量	652	季稽核間產品的平均生物負荷量測試值為 652 (SIP = 1.0)。
原平均生物負荷量	382	在原確效期間產品的平均生物負荷量測試值為 382 (SIP = 1.0)。
修正後之確認劑量	12.9 kGy	由於季稽核期間所見的平均生物負荷量而大於確認期間的平均生物負荷量但不超過一個對數量。做為修正之生物負荷量較確效期間所得平均生物負荷量大一個對數量。因此，根據生物負荷量 3820 與由表 B.1 所得資料，修正後的劑量為 12.9 kGy。(由於 3820 的生物負荷量並未列於表中，所以使用下一個較大的生物負荷量 4004)
增加後的滅菌劑量	16.3 kGy	由於稽核平均生物負荷量小於一對數量而大於確認期間所得平均生物負荷量；做為增加之生物負荷量較確認期間所得平均生物負荷量大一個對數量。根據 3820 的生物負荷量與由表 B.1 所得資料，加重的劑量為 16.3 kGy。(3820 的生物負荷量並未列於表中，所以使用下一個較大的生物負荷量 4004)

B.4.2 方法 2 的範例

提供兩個用於方法 2A 的實例，一例是可使用整個產品(SIP=1)進行測試，第二例是須使用產品的一部分(SIP<1)進行測試。對方法 2B 的實例，使用整個產品是其要求之一。

在表 B.22 中亦提供對於方法 2 之滅菌劑量稽核與加重的範例。

備考：在隨後的範例中，若由單一批次的產品樣品中所得到的結果，則以小寫標示之；若論及三批次的總和，則大寫標示之。

B.4.2.1 用於方法 2A(SIP=1)之範例

B.4.2.1.1 步驟 1: 選擇無菌保證度並取得產品的樣品

最終使用要求無菌保證度 10^{-6} 。可使用整個產品(SIP=1)進行無菌試驗，而且自三批次中的每一批次中選擇 280 個隨機樣品。

在增加劑量實驗中的產品的配置列於表 B.7。

表 B.7 在不同的增加 kGy 劑量下用來評估的樣品數量(方法 2A, 步驟 1[SIP=1])

批次	增加劑量 kGy									步驟 3 實驗 的樣品數量	所需的所有的 樣品數量
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----

B.4.2.1.2 步驟 2:執行增加劑量實驗

表 B.8 提供由增加劑量系列所得之資料的範例，且其計算如表 B.9 所示。

表 B.8 由增加系列照射劑量之無菌試驗所得之資料範例
(20 個器材測試之設備中陽性反應的數量)(方法 2A 步驟之 2[SIP=1])

批次	目標劑量 (kGy)	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	照射劑量 (kGy)	2.2	5.0	5.3	9.0	9.2	11.6	15.0	16.2	19.3
	陽性反應數量	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	照射劑量 (kGy)	2.6	3.2	6.6	8.0	9.7	13.0	13.8	15.8	17.9
	陽性反應數量	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	照射劑量 (kGy)	2.3	4.2	5.9	7.5	10.7	11.4	13.7	17.5	17.1
	陽性反應數量	18	7	2	2	0	0	0	0	0

備考：個別予以照射劑量，且將劑量控制在目標劑量+ 1.0 kGy 或+10 % (取其較大者)。

表 B.9 步驟 2 的計算(方法 2A,SIP=1)

項目	數 值	說 明
批次 1ffp 批次 2ffp 批次 3ffp	5.0 kGy 2.6 kGy 2.3 kGy	批次 ffp 是在 20 個產品中至少有一個為無菌(即測試為陰性反應)的第一個增加劑量。
A	0.65 kGy	以 ffp 劑量之中位數找出無菌試驗陽性反應的最小數值，並使用表 B.2 決定 A kGy。此例在 ffp 劑量之中位數(2.6 kGy)陽性數目為 11，因此 A 為 0.65 kGy。
FFP	1.95 kGy	FFP kGy 是三個批次 ffp 減去 A kGy 後的中位數。 此例中：FFP = 2.6 kGy - 0.65 kGy = 1.95 kGy
批次 1d* 批次 2d* 批次 3d*	9.0 kGy 6.6 kGy 10.7 kGy	作為單一批次之 10^{-2} 無菌保證度或 d* kGy 為下列(a)或(b)中的最小劑量，其中： (a)所有陽性反應數量少於 2 之後，且在兩個連續發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量的最小值。 (b)所有陽性反應數量少於 2 之後，直接在 1/20 陽性反應之前與之後，緊接發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量。
D*	9.0 kGy	D* kGy 是三個批次 d*之中位數，但不包括任何批次 d*有一個超過 d*中位數 5.0 kGy 或以上。若有例外，則 D* kGy 為批次 d*的最大值。
CD*批次	批次 1	CD*批次是其 d*等於 D*的批次。若超過一個 d*等於 D*的批次，則以隨機方式選擇一個作為 CD*批次。

B.4.2.1.3 步驟 3：執行確認劑量實驗

由步驟 3 實驗所得的數值列於表 B.10。

表 B.10 步驟 3 之計算(方法 2A,SIP=1)

項目	數 值	說 明
D*	9.0 kGy	得自步驟 2 實驗
DD*	8.0 kGy	DD* kGy 是步驟 3 實驗中實際照射劑量。若其值低於 D* kGy + 1.0 kGy 或 + 10 % 兩者中較大者，則此 DD*劑量可以接受。

CD*	2	CD*是步驟 3 實驗中 100 個樣品無菌試驗陽性數量。
FNP	8.0 kGy	若 CD*為 2 個或 2 個以下的陽性反應，則 FNP 等於 DD* kGy。 若 CD*為大於 2 個且小於 10 個的陽性反應，則 FNP= DD* + 2.0 kGy。 若 CD*為大於 9 個且小於 16 個的陽性反應，則 FNP= DD* + 4.0 kGy。 若 CD*為大於 15 個陽性反應，則 D*應重新決定。

B.4.2.1.4 步驟 4:確立滅菌劑量

確立滅菌劑量的計算列於表 B.11。

表 B.11 步驟 4 之計算(方法 2A,SIP=1)

項 目	數 值	說 明
CD*	2	得自步驟 3 實驗
DD*	8.0kGy	得自步驟 3 實驗
FNP	8.0kGy	得自步驟 3 實驗
FFP	1.95kGy	得自步驟 3 實驗
FNP-FFP	6.05 kGy	此例中： FNP-FFP = 8.0 kGy - 1.95 kGy = 6.05 kGy 備考：若 FNP-FFP 小於 0，則令(FNP-FFP) = 0
DS	3.21 kGy	當 FNP-FFP 小於 10，則 DS = 2 kGy + 0.2 (FNP-FFP) kGy。 當 FNP-FFP 大於或等於 10，則 DS = 0.4 (FNP-FFP) kGy 此例中： DS kGy = 2 kGy + 0.2 (6.05) kGy = 3.21 kGy
確認劑量 (D**)	9.0 kGy	D** kGy = DD* kGy + [log(CD*)](DS)kGy 備考：若 CD*等於 0，則令[log (CD*)]= 0 此例中： D**= 8.0 kGy + [log(2)] × (3.21) kGy = 8.0 kGy + (0.3010)(3.21) kGy = 8.97 kGy = 9.0 kGy
無菌保證度	10 ⁻⁶	由步驟 1 決定
SIP	1.0	由步驟 1 決定
10 ⁻⁶ SAL 的滅菌劑量	21.8 kGy	滅菌劑量 = D** kGy + [-log(SAL) - log(SIP) - 2](DS) kGy 此例中： 滅菌劑量 = 9.0 kGy + (6 - 0 - 2) × (3.21) kGy = 9.0 kGy + (4) × (3.21) kGy = 21.84 kGy = 21.8 kGy

B.4.2.2 用於方法 2A 之實例(SIP<1)

B.4.2.2.1 步驟 1:選擇無菌保證度並取得產品樣品

產品最終使用要求無菌保證度為 10^{-3} ，產品太大以致不易進行測試，因此使用產品的一部分(SIP<1)，而且由 3 批次中的每一批次中選擇 300 個隨機樣品。

在增加劑量實驗中產品的分配如表 B.12 所示。

表 B.12 在不同增加 kGy 劑量下用來評估的樣品數量(方法 2A 之步驟 1[SIP<1])

批次	增加劑量 kGy										步驟 3 實驗 的樣品數量	所需的所有 樣品數量
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300

B.4.2.2.2 步驟 2:執行增加計量實驗

表 B.13 提供由增加劑量系列所得資料的範例，其計算如表 B.14 顯示。

表 B.13 由一系列增加照射劑量之無菌試驗所得之資料範例
(20 個器材試驗之陽性反應的數量)(方法 2A 之步驟 2[SIP<1])

批次	目標劑量 (kGy)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	照射劑量 (kGy)	0.0	1.8	3.7	6.3	7.8	10.9	12.8	14.2	15.2	18.0
	陽性反應數量	20	17	1	0	0	0	0	0	0	0
2	照射劑量 (kGy)	0.0	1.5	3.9	5.7	8.5	9.9	11.3	14.5	17.3	18.4
	陽性反應數量	20	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	照射劑量 (kGy)	0.0	2.5	3.5	6.1	7.3	10.2	12.4	12.7	14.8	17.7
	陽性反應數量	20	9	4	0	0	0	0	0	0	0

備考 1：當未經輻射照射之 SIP 樣品(目標劑量 = 0 kGy)經無菌試驗，每一批次中發現至少有 17 個陽性反應。

2：個別予以照射劑量，且將照射劑量控制在目標劑量 + 1.0 kGy 或 +10 % (取其較大者) 之下。

表 B.14 步驟 2 的計算(方法 2A, SIP<1)

項 目	數 值	說 明
批次 1 ffp 批次 2 ffp 批次 3 ffp	1.8kGy 3.9 kGy 2.5 kGy	批次 ffp 是在 20 個產品中至少有 1 個無菌(即測試為陰性反應)之第一個增加劑量。
A	0.79 kGy	以 ffp 劑量中位數找出無菌試驗陽性反應的最小數值，並使用表 B.2 確定 A kGy。 此例在 ffp 中位數(2.5 kGy)陽性數目為 9，因此，A 為 0.79 kGy。

FFP	1.71 kGy	FFP kGy 為此三批次 ffp 之中位數減 A kGy。 此例中：FFP = 2.5 kGy - 0.79 kGy = 1.71 kGy。
批次 1 d* 批次 2 d* 批次 3 d*	6.3 kGy 5.7 kGy 6.1 kGy	10^{-2} 無菌保證度估計值或單批次 d* kGy 為(a)或(b)兩者的最值，其中： (a)所有陽性反應數量少於 2 之後，且在兩個連續發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量的最小值。 (b)所有陽性反應數量少於 2 之後，直接在 1/20 陽性反應之前與之後，緊接著發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量。
D*	6.1 kGy	D* kGy 是三個批次 d*之中位數，但不包括任何批次 d*有一個超過 d*中位數 5.0 kGy 或以上。若有例外，則 D* kGy 為批次 d*之最大值。
CD*批次	批次 3	CD*批次是其 d*等於 D*的批次。若超過一個 d*等於 D*的批次，則以隨機方式選擇一個作為 CD*批次。

B.4.2.2.3 步驟 3:執行確認劑量實驗

表 B.15 呈現由步驟 3 實驗取得之數值。

表 B.15 步驟 3 的計算(方法 2A,SIP<1)

項目	數 值	說 明
D*	6.1 kGy	得自步驟 2 實驗。
DD*	5.5 kGy	DD* kGy 是步驟 三實驗中實際照射劑量。若其值低於 D* kGy + 1.0 kGy 或 + 10%(兩者中較大者)，則此 DD*劑量可以接受。
CD*	2	CD*是步驟 3 實驗中 100 個樣品無菌試驗陽性的數目。
FNP	5.5 kGy	若 CD*為 2 個或以下的陽性反應，則 FNP 等於 DD* kGy。 若 CD*為大於 2 個且小於 10 個陽性反應，則 FNP= DD* + 2.0 kGy。 若 CD*為大於 9 個且小於 16 個陽性反應，則 FNP= DD* + 4.0 kGy。 若 CD*為大於 15 個陽性反應，則 D*應重新決定。

B.4.2.2.4 步驟 4:確立滅菌劑量

確立滅菌劑量的計算方式列於表 B.16。

表 B.16 步驟 4 之計算(方法 2A,SIP<1)

項 目	數 值	說 明
CD*	2	得自步驟 3 實驗
DD*	5.5 kGy	得自步驟 3 實驗
FNP	5.5 kGy	得自步驟 3 實驗
FFP	1.71 kGy	得自步驟 3 實驗
FNP-FFP	3.79 kGy	此例中：FNP-FFP=5.5kGy - 1.71 kGy= 3.79 kGy 備考：若 FNP-FFP 小於 0，則設定(FNP-FFP) = 0。
DS	2.76 kGy	當 FNP-FFP 小於 10，則 DS = 2 kGy + 0.2 (FNP-FFP) kGy。 當 FNP-FFP 大於或等於 10，則 DS = 0.4 (FNP-FFP) kGy。 此例 DS kGy = 2 kGy + 0.2 (3.79) kGy = 2.76 kGy
確認劑量 (D**)	6.3 kGy	D** kGy = DD* kGy + [log(CD')](DS)kGy 備考：若 CD' 等於 0，則設定[log (CD*)] = 0。 此例中： D** = 5.5 kGy + [log(2)]× (2.76) kGy = 5.5 kGy + (0.3010)(2.76) kGy = 6.33 kGy = 6.3 kGy

SAL	10^{-3}	由步驟 1 決定。
SIP	0.05	由步驟 1 決定。
達到 10^{-3} 無菌保證度的滅菌劑量	12.7 kGy	滅菌劑量 = D^{**} kGy + $[-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2](\text{DS})$ kGy 此例中： 滅菌劑量 = $6.3 \text{ kGy} + (3 + 1.301 - 2) \times (2.76) \text{ kGy}$ = $6.3 \text{ kGy} + (2.301) \times (2.76) \text{ kGy}$ = 12.65 kGy = 12.7 kGy

B.4.2.3 用於方法 2B 之實例

B.4.2.3.1 步驟 1: 選擇無菌保證度並取得產品的樣品

產品最終使用要求無菌保證度為 10^{-6} ，使用所有產品，在本步驟 1 中由 3 批次中的每一批次選擇 260 個隨機樣品。

在增加劑量實驗中產品的分配如表 B.17 所示。

表 B.17 在不同增加 kGy 劑量下用來評估的樣品數量(方法 2B 之步驟 1)

批次	增加劑量 kGy								步驟 3 實驗 樣品數量	所需的所有 樣品數量
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
2	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
3	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260

B.4.2.3.2 步驟 2: 執行增加劑量實驗

表 B.18 提供由增加劑量系列所得資料的範例，其計算如表 8.19 所示。

表 B.18 由一系列增加劑量之無菌試驗所得之資料範例
(20 個器材測試之陽性反應的數量)(方法 2B 之步驟 2)

批次	目標劑量(kGy)	1	2	3	4	5	6	7	8
1	照射劑量(kGy)	1.1	2.4	3.3	4.4	4.6	6.4	7.3	7.8
	陽性反應數量	13	2	0	0	0	0	0	0
2	照射劑量(kGy)	1.1	1.5	2.6	3.8	5.2	5.9	7.2	8.3
	陽性反應數量	8	7	1	0	0	0	0	0
3	照射劑量(kGy)	1.0	2.2	2.6	3.7	5.2	6.1	7.7	8.8
	陽性反應數量	12	4	0	1	0	0	0	0

備考：個別予以照射劑量，且將劑量控制在目標劑量 ± 0.5 kGy 或 $\pm 10\%$ (取其較大值)之下，第一增加劑量需 $1 \text{ kGy} \pm 0.2 \text{ kGy}$ 。
無任何一個增加劑量之無菌試驗在 20 個測試中超過 14 個陽性反應。

表 B.19 步驟 2 之計算(方法 2)

項 目	數 值	說 明
批次 1 ffp 批次 2 ffp 批次 3 ffp	1.1 kGy 1.1 kGy 1.0 kGy	批次 ffp 是在 20 個產品中至少有一個是無菌(即測試為陰性反應)的第一個增加劑量。
A	0.44 kGy	以 ffp 劑量之中位數找出五菌試驗為陽性反應的最小數值，並利用表 B.3 決定 A kGy。 此例中：在 ffp 劑量中位數(1.1 kGy)的最小陽性數為 8，因此 A 等於 0.44 kGy。
FFP	0.66 kGy	FFP kGy 為三批次 ffp 之中位數減去 A kGy。 此例中：FFP = 1.10 kGy - 0.44 kGy = 0.66 kGy。
批次 1 d* 批次 2 d* 批次 3 d*	3.3 kGy 3.8 kGy 3.7 kGy	做為一批次之 10^{-2} 無菌保證度之估計值或 d* kGy 為下列(a)或(b)兩者之最小劑量，其中 (a)所有陽性反應數量少於 2 之後，且在兩個連續發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量的最小值。 (b)所有陽性反應數量少於 2 之後，直接在 1/20 陽性反應之前與之後，緊接著發生 0/20 陽性反應之第一個增加劑量。
D*	3.7 kGy	D* kGy 等於三批次 d*之中位數。
CD*批次	批次 3	CD*為 d*等於 D*的批次。若超過一個 d*等於 D*，則當隨機試選擇其中一個批次做為 CD*批次。

B.4.2.3.3 步驟 3：執行確認劑量實驗

由步驟 3 實驗所得的數值列於表 B.20。

表 B.20 步驟 3 之計算(方法 2B)

項目	數 值	說 明
D*	3.7 kGy	得自步驟 2 實驗。
DD*	3.4 kGy	DD* kGy 是步驟 3 實驗中實際照射劑量。 若 DD*值小於+1.0 kGy 或 D* kGy 值之+10%(兩者較大者)，則予以接受。
CD*	3	CD*是步驟 3 實驗中 100 個樣品無菌試驗陽性數目。
FNP	5.4 kGy	若 CD*小於或等於 2 個陽性反應，則 FNP 等於 DD* kGy。 若 CD*大於 2 個且小於 10 個陽性反應，則 FNP 等於 DD* kGy + 2.0 kGy。 若 CD*大於 9 個且小於 16 個陽性反應，則 FNP 等於 DD* kGy + 4.0 kGy。 若 CD*大於 15 個陽性反應，則 D 應重新決定。 備考：FNP 可不超過 5.5 kGy

B.4.2.3.4 步驟 4：確立滅菌劑量

確立滅菌劑量的計算列於表 B.21

表 B.21 步驟 4 之計算(方法 2B)

項 目	數 值	說 明
CD*	3	得自步驟 3 實驗。
DD*	3.4 kGy	得自步驟 3 實驗。
FNP	5.4 kGy	得自步驟 3 實驗。
FFP	0.66 kGy	得自步驟 2 實驗。
FNP-FFP	4.74 kGy	此例中： $FNP-FFP = 5.4 \text{ kGy} - 0.66 \text{ kGy}$ $= 4.74 \text{ kGy}$ 備考：若 FNP-FFP 小於 0，則令 $(FNP-FFP) = 0$ 。
DS	2.55 kGy	若符合 R2 與 R3 的要求，則 $DS = 1.6 \text{ kGy} + 0.2 (FNP-FFP) \text{ kGy}$ 若未符合 R2 與 R3 的要求，則使用 B.3.4.2.2 節中的方法計算 DS。 此例中： $DS \text{ kGy} = 1.6 \text{ kGy} + 0.2 (4.74) \text{ kGy}$ $= 2.55 \text{ kGy}$
確認劑量 (D**)	4.6 kGy	$D^{**} \text{ kGy} = DD^{**} \text{ kGy} + [\log(CD^*)](DS) \text{ kGy}$ 備考：若 CD* 等於 0，則令 $[\log(CD^*)] = 0$ 。 此例中： $D^{**} = 3.4 \text{ kGy} + [\log(3)] \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 3.4 \text{ kGy} + (0.4771) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 4.62 \text{ kGy}$ $= 4.6 \text{ kGy}$
SAL	10^{-6}	由步驟 1 的決定
SIP	1.0	步驟 1 的要求
達到 10^{-6} SAL 的滅菌劑量	14.8 kGy	滅菌劑量 = $D^{**} \text{ kGy} + [-\log(SAL) - 2](DS) \text{ kGy}$ 此例中： 滅菌劑量 = $4.6 \text{ kGy} + (6-2) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 4.6 \text{ kGy} + (4) \times (2.55) \text{ kGy}$ $= 14.8 \text{ kGy}$

方法 2 之稽核

用於方法 2A(SIP=1)、方法 2A(SIP<1)與方法 2B 的稽核程序相同至決定修正之確認劑量與增加滅菌劑量之步驟(參見第 B.3.5.4.1 節與第 B.3.5.4.2 節)。

表 B.22 是針對產品使用方法 2A 確立最初要求滅菌劑量為 17.8 kGy 的範例。在原確效時，使用整個產品(SIP=1)；在步驟 1，選用 10^{-6} 之無菌保證度；在步驟 2 中，查得 1.95 kGy FFP；在步驟 3 中，確立 6.2 kGy 的確認劑量。

表 B.22 確認劑量修正與加重之滅菌劑量(方法 2)

項 目	數 值	說 明
實施稽核並於曝露於 6.5 kGy 劑量之後觀察到六個陽性反應，使用方法 2A 建立最初劑量。滅菌劑量之確認與加重的修正依照第 B.3.4.2.2 節的方程式進行計算。		
SAL	10^{-6}	此例中器材終點使用要求無菌保證度為 10^{-6} 。
SIP	1.0	以整個器材進行測試，因此 $SIP = 1.0$ 。
FNP	8.5 kGy	若該稽核得到 3 至 6 個陽性反應，則 FNP 等於稽核劑量 +2.0kGy。
FFP	1.95 kGy	FFP kGy 為三批次 ffp 之中位數減去 A kGy。 (由最初劑量之設定實驗中決定)。
FNP-FFP	6.55 kGy	$FNP-FFP = 8.5 \text{ kGy} - 1.95 \text{ kGy} = 6.55 \text{ kGy}$
DS	3.31 kGy	若當 FNP-FFP 小於 10，則 $DS = 2 \text{ kGy} + 0.2 (FNP-FFP) \text{ kGy}$ 。 當若 FNP-FFP 大於或等於 10，則 $DS = 0.4 (FNP-FFP) \text{ kGy}$ 。 此例中： $DS \text{ kGy} = 2.0 \text{ kGy} + 0.2 (6.55) \text{ kGy} = 3.31 \text{ kGy}$
修正後的 確認劑量 (D**)	9.1 kGy	$D^{**} = \text{稽核劑量} + [\log(\text{稽核陽性反應數})] (DS) \text{ kGy}$ 此例中： $D^{**} = 6.5 \text{ kGy} + [\log(6)] (3.31) \text{ kGy}$ $= 6.5 \text{ kGy} + (0.778) (3.31) \text{ kGy}$ $= 9.08 \text{ kGy}$ $= 9.1 \text{ kGy}$
達到般 10^{-6} 無菌 保證所增 加之滅菌 劑量	22.3 kGy	由於使用方法 2A，因此加重滅菌劑量計算如下： $\text{滅菌劑量} = D^{**} + [-\log(SAL) - 2] (DS) \text{ kGy}$ 此例中： $\text{滅菌劑量} = 9.1 \text{ kGy} + (6 - 2) (3.31) \text{ kGy}$ $= 9.1 \text{ kGy} + 13.24 \text{ kGy}$ $= 22.34 \text{ kGy}$ $= 22.3 \text{ kGy}$

B.5 範例

表 B.23 SIP 計算的例子

做為計算 SIP 之根據	產品範例
表面積	植入物 (不可吸收的)
質量	粉末 手術衣 植入物 (可吸收的)
長度	管子(管徑一致)
體積	水杯
流體路徑	靜脈導管

表 B.24 於方法 1 中使用之微生物耐受性分布之參考值(Whitby and Gelda,1979)

D_{10} kGy	1.0	1.5	2.0	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.2
頻率	0.65487	0.2249 3	0.0630 2	0.0317 9	0.0121 3	0.0078 6	0.0035 0	0.0011 1	0.0007 2	0.0000 7

表 B.25 於 10^{-2} 無菌保證度下在 100 個測試中陽性反應的預期頻率

陽性反應 數量	0	1	2	3	4	5	6	7	8
機率	0.366	0.370	0.185	0.061	0.015	0.003	0.0005	0.00006	0.000007

附錄 C

(參考資料)

劑量計、劑量量測及其相關設備

C.1 劑量量測

本附錄提供劑量量測系統之選擇及使用，以量測照射系統內劑量的吸收。本附錄說明保健產品商用輻射滅菌程序中，例行使用在品質保證的輻射劑量量測系統的種類。吸收劑量範圍從 1.0 kGy 到 100 kGy(0.1 Mrad 至 10 Mrad)。特殊輻射劑量量測系統的標準操作及方法在其他標準中討論(例如參見 ASTM1989,1991a,1992,1993a,1993b,1993c,1993d,1993e)。

C.1.1 劑量計分類

根據劑量計的相關品質及應用領域可分為不同等級。標準中使用的劑量計包含原級、參考及轉校用等三種標準量測計。例行的劑量計用於例行的量測。

原級標準劑量計為最高品質之劑量計，通常用於國家標準實驗室之建立及維護用。

兩種最常用原級標準劑量計為游離腔[International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU) 1969, 1970]及熱量計(ICRU1982, 1984; Laughlin and Genna1966)。參考或轉校用標準劑量計用於校正輻射源及例行劑量計。最常用的參考標準劑量計為硫酸亞鐵(Fricke)及重鉻酸水溶液用於加馬及 X 射線，而熱量計法則應用於電子射束方面。

列於表 C.1 中為參考用標準劑量計的範例，而大部分也可做為轉校用標準劑量計。其電子能量應用範圍列於表 C.2 中。

例行劑量計係使用於例行處理保健產品輻射滅菌之監測及品質保證作業中。例行劑量計樣本列於表 C.3，其電子能量應用範圍列於表 C.4。

因為大部分非金屬保健產品其輻射吸收特性幾乎與水相當，輻射滅菌保健產品的吸收輻射劑量通常以水的吸收劑量表示。在 ASTM(1988d)、Attix (1986)及 McLaughlinetal (1989a)中均有詳細說明在其他材質中輻射劑量的吸收。

表 C.1 參考標準劑量計之範例

劑量計	讀取系統	適合劑量吸收範圍 Gy	參考文獻
熱量計 (Calorimeter)	溫度計(Thermometer)	10 至 10^5	Laughlin and Genna (1966); Miller and Kovacs(1990)
丙氨酸 (Alanine)	電子旋轉共振光譜儀(Electron spin resonance spectrometer)	1 至 10^5	Regulla et al. (1982, 1985)
硫酸鈾溶液 (Ceric-cerous sulfate solution)	紫外光分光光度計或電位計 (Ultraviolet spectrophotometer or potentiometer)	10^3 至 10^5	Matthews (1982), Bjergbakke (1970a)
乙醇-氯化苯 溶液(Ethanol-chlorobenzene solution)	比色計或高頻示波計 (Colorimetry titrator or high frequency oscillometer)	10^2 至 10^5	Razern et al. (1985); Kovacs et al. (1985)
硫酸亞鐵溶液 [Ferrous-sulfate (Fricke) solution]	紫外光分光光度計 (Ultraviolet spectrophotometer)	10 至 4×10^2	Ellis (1977); Sehested(1970)
重鉻酸溶液 (Dichromate solution)	紫外光分光光度計 (Ultraviolet spectrophotometer)	10^3 至 5×10^4	Sharpe et al. (1985)

備考：大部分參考標準劑量計所示樣品可以使用於轉校用標準劑量計。

表 C.2 參考標準劑量計之電子能量應用範圍

劑量計	能量範圍 百萬電子伏特 (MeV)			
	0.1 至 0.3	0.3 至 1.0	1.0 至 5.0	5.0 至 15.0
熱量計(Calorimeters)	X	X	X	X
丙氨酸(Alanine)	?	?	X	X
硫酸鈾溶液 (Ceric-cerous sulfate solution)	NA	NA	?	X
乙醇-氯化苯溶液 (Ethanol-chlorobenzene solution)	NA	NA	?	X
硫酸亞鐵溶液 (Ferrous-sulfate (Fricke) solution)	NA	NA	?	X
重鉻酸溶液 (Dichromate solution)	NA	NA	?	X

符號：
 NA = 現行的目前系統不適用於此範圍。
 ? = 現行的系統可能可經修改用於此範圍。
 X = 現行的系統適用於此範圍。

表 C.3 例行劑量計之範例

劑量計	讀取系統	適合劑量吸收範圍 (Gy)	參考文獻
有色聚甲基丙烯酸酯 (Dyed polymethyl-methacrylate)	可見光分光光度計 (Visible spectrophotometer)	10^3 至 5×10^4	Barrett (1982); Hittaker et al. (1985); Glover et al. (1985)
無色聚甲基丙烯酸酯 (Clear polymethyl-methacrylate)	紫外光分光光度計 (Ultraviolet spectrophotometer)	10^3 至 10^5	Barrett (1982); Hadwick (1977)
纖維三乙酸酯 (Cellulose triacetate)	紫外光分光光度計 (Ultraviolet spectrophotometer)	10^4 至 4×10^5	Tamura et al. (1981); Tanaka et al. (1984)
硫酸鈾溶液 (Ceric-cerous sulfate solution)	電位計或紫外線分光光度計 (Potentiometer or ultraviolet spectrophotometer)	10^3 至 10^5	Matthews (1982); Bjergbakke (1970a)
輻染膠片、溶液、光學導波管 (Radiochromic dyefilm, solution, optical wave-guide)	可見光分光光度計或光學密度計 (Visible spectrophotometer or optical densitometer)	15 至 10^5	Miller et al. (1981); Liu et al. (1985); McLaughlin et al. (1989b); Farahani et al. (1990)
亞鐵-銅溶液 (Ferrous-cupric solution)	紫外光分光光度計 (Ultraviolet spectrophotometer)	10^3 至 3×10^4	McLaughlin et al. (1981); Bjergbakke (1970b)

表 C.4 例行劑量計的電子能量適用範圍

劑量計	能量範圍(百萬電子伏特, MeV)			
	0.1 至 0.3	0.3 至 1.0	1.0 至 5.0	5.0 至 15.0
有色聚甲基丙烯酸酯 (Dyed polymethyl methacrylate)	NA	NA	?	X
無色聚甲基丙烯酸酯 (Clear polymethylmethacrylate)	NA	NA	?	X
纖維三乙酸酯膠片 (Cellulose triacetate film)	X	X	X	X
硫酸鈾溶液 (Ceric-cerous sulfate solution)	NA	NA	?	X
輻染膠片 (Radiochromic film)	X	X	X	X
輻染溶液 (Radiochromic solution)	NA	NA	X	X
亞鐵-銅溶液 (Ferrous-cupric solution)	NA	NA	?	X

符號：
 NA = 現行的系統不適用於此範圍。
 ? = 現行的系統可能可經修改用於此範圍。
 X = 現行的系統適用於此範圍。

C.1.2 劑量測定系統的選擇

選擇適當劑量量測系統的考量如下：

- (1) 相關吸收劑量範圍及用於特定產品的劑量計之適用性；
- (2) 足夠的系統穩定度與再現性；
- (3) 系統容易校正；
- (4) 系統的校正可追溯至且符合國家標準；
- (5) 針對系統性誤差可控制或修正系統反應能力，例如與溫度及濕度相關的系統性誤差。
- (6) 簡單且容易使用；
- (7) 劑量計反應的產生、讀取及解釋所需的時間和人力是否在生產可接受的限度內；
- (8) 系統的耐用性(例如在例行操作環境下的使用及處理時之耐損情形)；
- (9) 在相關吸收劑量範圍內，劑量量測系統反應數據的偏差是否在適當校正的曲線範圍內。應使用適合的回歸分析法使曲線線性符合、可用多項式或指數函數；
- (10) 劑量計反應與劑量計讀取儀器在校正與使用之前、中、後對環境(例如：溫度、濕度、光)的依賴程度；
- (11) 在校正及作業時使用劑量計反應吸收劑量率及(或)吸收劑量分次照射的依賴程度；
- (12) 照射前後劑量計反應的穩定度；
- (13) 在同一批次或批次間劑量計反應的變異；
- (14) 校正與產品照射場間之輻射能量頻譜差異之影響；

表 C.5 為目前劑量測定系統的優缺點

表 C.5 劑量量測系統的優缺點

劑量量測系統	優點	缺點
熱量計	<ul style="list-style-type: none"> • 高準精確度與精確度 • 直接量測吸收劑量 	<ul style="list-style-type: none"> • 視吸收體內吸收劑量的空間分佈而定 • 敏感度有限 • 對延長的曝照時間時須具有有效之絕熱系統
硫酸亞鐵溶液	<ul style="list-style-type: none"> • 高準確度與精確度 • 有建立完整的輻射化學效果及莫耳線性吸收係數 • 劑量-速率幾乎沒有依存性 • 受溫度影響輕微 • 輻射照射前或後可維持長時的穩定性 	<ul style="list-style-type: none"> • 對不缺水及試敏感限制的吸收 • 劑量範圍遠低滅菌劑量 • 與溶氧有關 • 需要特別乾淨的易碎玻璃容器 • 具批次間變異，須每批次校正
硫酸銻溶液	<ul style="list-style-type: none"> • 高準確度與精確度 • 不受溶養氧影響劑量-速率幾乎沒有依存性 • 選擇銻離子的起始濃度使劑量範圍變化遠高於滅菌劑量 • 受溫度影響輕微 • 輻射照射前或後可維持長時的穩定性 	<ul style="list-style-type: none"> • 對水或反應劑的純度相當敏感 • 低能光譜具依賴性 • 在讀取分光光度計之前稀釋溶液，須要操作者技巧 • 稀釋的溶液對光線敏感 • 需要極乾淨的玻璃容器
硫酸銻-亞銻溶	<ul style="list-style-type: none"> • 高準確度與精確度 	<ul style="list-style-type: none"> • 對水及試劑的純度敏感與能

液	<ul style="list-style-type: none"> 劑量-速率幾乎沒有依存性 不受溶氧影響 選擇銻離子的起始濃度使劑量範圍變化遠高於滅菌劑量 受溫度的影響輕微 輻射照射前或後可維持長時間的穩定性 可自分光光度計或電位計讀取 不需要在電位計量測前稀釋溶液 對有機雜質較硫酸銻更不敏感 	<ul style="list-style-type: none"> 量頻譜有關 需要特別乾淨的易碎玻璃容器
乙醇-氯化苯溶液	<ul style="list-style-type: none"> 高準確度與精確度 劑量-速率幾乎沒有依存性 不受溫度或濕度影響 輻射照射前或後可維持長時間的穩定性 選擇氯化苯的濃度使劑量範圍變化遠高於或低於滅菌劑 	<ul style="list-style-type: none"> 須要小心溶劑與濃度的配製 需要易碎的玻璃容器 有些讀取型式需要特殊的分析儀器
重鉻酸溶液	<ul style="list-style-type: none"> 高準確度與精確度 劑量-速率幾乎沒有依存性 選擇重鉻酸鹽溶液的濃度劑量範圍變化遠到高於或低於滅菌劑量 受溫度影響輕微 輻射照射前或後可維持長時間穩定性 	<ul style="list-style-type: none"> 對水及試劑的純度敏感 溶液長時間曝露於光線下敏感 需要特別乾淨的易碎玻璃容器
輻染溶液	<ul style="list-style-type: none"> 高準確度與精確度 劑量-速率幾乎沒有依存性 已知溫度依賴性 輻射照射前或後可維持長時間穩定性 對雜質相當不敏感 	<ul style="list-style-type: none"> 須要小心溶劑與濃度的配製 對吸收劑量範圍略低於滅菌劑量 紫外線相當敏感 (須要限制琥珀或霧玻璃容器)
丙氨酸	<ul style="list-style-type: none"> 高準確度與精確度，包含廣泛的劑量範圍 不受可量測的劑量-速率影響 受溫度影響輕微 幾乎不受濕度影響 輻射照射前或後可維持長時間穩定性 	<ul style="list-style-type: none"> 尚未大量商業化 需要昂貴的讀取儀器，不方便使用 具批次間變異，必須每批次校正
聚甲基丙烯酸酯(有色或無色)	<ul style="list-style-type: none"> 在滅菌劑量以上有些飽和 已商業化 幾乎不受溫度影響(小於 40 °C) 	<ul style="list-style-type: none"> 有些照射後吸收值不穩定 厚度必須小心量測 具批次間變異，須每批次校正 輕微的劑量-速率依存性 儲存與照射時受濕度與溫度影響
輻染膠片	<ul style="list-style-type: none"> 在滅菌劑量以上完全飽和 包含廣泛的劑量範圍 幾乎沒有或無氧依存性 提供高解析度劑量之繪製圖 除非在非常低劑量率或長時間曝露時，在滅菌劑量範圍無劑量-速率依存性 大部分幾乎無溫度依存性 	<ul style="list-style-type: none"> 對紫外線敏感(需要包裝) 某些類型的厚度必須小心量測 某些種類在低相對濕度(<35%)或高相對濕度(>65%)使用時會有誤差 某些類型輻射照射時受溫度影響

	(小於 40°C) • 已商業化	<ul style="list-style-type: none"> • 具批次間變異，必須每批次校正 • 劑量在 35 kGy 照射時有劑量-速率依存性
三醋酸纖維素膠片	<ul style="list-style-type: none"> • 僅有少許劑量-速率依存性 • 已商業化 • 可提供高解析度劑量之繪製圖 	<ul style="list-style-type: none"> • 照射後吸收值的不穩定 • 厚度必須小心量取 • 在低相對濕度(< 20 %)或高相對濕度(> 90 %)使用會有誤差 • 具批次間變異，必須每批次校正 • 限用於滅菌劑量範圍或以上

C.1.3 劑量量測系統之校正

須執行正規的校正計畫以確保劑量計及其相關量測與測試設備之校正及維護在規定準確度範圍內。以合乎個別量測任務要求。

劑量量測系統須定時校正以確保吸收劑量之量測準確度保持在規定的範圍內。整個系統的校正，須包含劑量計以已知劑量照射並以在輻射照射場所使用的量測器讀取。此系統校正須建檔並能夠追溯到國家標準。追溯性應適用於下列每一種量測儀器，以確保量測準確度維持在指定範圍內。額外的指引可參考 ASTM1991b 及 McLaughlinefetal1989a。

C.1.3.1 劑量計

每一批次的劑量計須以已知吸收劑量的輻射線照射劑量計的代表性樣品校正，可在標準或參考實驗室內完成劑量計的照射。替代方法則是同時照射使用單位的劑量計與標準或參考實驗室所核發的標準參考劑量計，或使用其校正可追溯至標準實驗室的輻射場。

劑量計的校正步驟通常需要建立劑量計反應值與吸收劑量的校正曲線。實際上此種曲線可簡化成反應對劑量的方程式，由此可得適當的表列數值。

文件化的劑量計校正步驟須詳細規定校正程序與校正品質的需求。

在不同的環境狀況下照射，諸如劑量率、濕度或溫度等，劑量計的反應特性不同應該適當修正，或劑量計應該在接近預期使用狀況下校正。

C.1.3.2 吸收量測儀器

可使用分光光度計或光學黑度計(densitometer)在指定的波長來量測劑量計的吸收量。這些儀器的校正須依建立的間隔，使用可追溯至國家標準的標準，分別執行劑量量測系統其他組件校正，及校正時間間隔須在建檔的程序中確認。

C.1.3.3 厚度量測儀器

厚度量測儀器須校正與維護在規定的準確度與精確度範圍內。這種儀器的校正須依建立的時間間隔，使用可追溯至國家標準的標準，分別執行劑量量測系統其他組件的校正，及校正時間間隔必須在建檔的程序中確認。

C.1.3.4 其他量測儀器

非前述用於量測分析的量測儀器(例如銻-亞銻、丙胺酸及其他劑量計)以及環境量測儀器，須依建立的時間間隔校正。這種儀器的校正須依

建立的時間間隔，使用可追溯至國家標準的標準，分別執行劑量量測系統其他組件的校正，及校正時間間隔必須在建檔的程序中確認。

C.1.4 吸收劑量量測的不確定度

劑量量測系統須能夠提供量測吸收劑量達到指定的限值內。對整體量測的不確定度誤差的來源包括：劑量計特性、校正、吸收值的量測及厚度的量測。劑量計的使用應將相關的不確定度一起考量。

C.1.4.1 劑量計特性

以下劑量計的特性會影響吸收劑量測定的不準確度。

C.1.4.1.1 溫度之敏感度

使用的劑量計反應可能隨著輻射照射前、照射時、或照射後，或者於在輻射照射與分析期間的溫度而有差異。因此，了解與描述劑量計對溫度的相關特性，而適當應用修正因素是很重要的。

C.1.4.1.2 濕度之敏感度

了解濕度變化對所使用劑量計的影響，並且防止輻射照射前、照射時、或照射後的不利之濕度條件對劑量計的影響是重要的。若劑量計係密封在緊密包裝中以控制水分含量，應確認包裝的完整度。

C.1.4.1.3 劑量率之依存性

如果所使用的輻射劑量計反應受到劑量速率或照射分量顯著影響，使用者須採用適當的修正因素。

C.1.4.1.4 不穩定性

某些劑量計受到輻射照射後會不穩定，例如：照射後的吸收度會隨時間改變。

因這個特性所導致的量測不確定度，在某些特殊的量測步驟中可藉著指定照射劑量計之吸收量測時間範圍而改善。

C.1.4.1.5 幾何性

對電子束而言，劑量計、厚度、大小、及方向性會引起校正準確度及產品的劑量評估與劑量分佈圖的不準確，可採用下列的建議。

- (1) 欲探討的區域內之電子範圍須大於劑量計的厚度。
- (2) 劑量計的反應在分析的面積內應該均勻。
- (3) 以電子束對劑量計校正而言，薄的劑量計應與一般電子射束近乎垂直，才能在劑量計面積範圍內劑量均勻。同時，在比較劑量計的反應時，須小心控制電子散射環境。通常此種量測應維持在公稱能量下讓吸收體蓄積劑量至最大深度。其目的在於減少幾何性的敏感度與在低能量部分減少假性反應誤差。

注意在處理前應確實執行排除量測組件之任何蓄積之電荷。電弧會造成劑量計的反應。

C.1.4.1.6 能量範圍

有些劑量計，特別是其原子組成與水有很大差異的劑量計，對電子、X 射線、加馬射線反應在滅菌用典型的能量下可能顯現出能量的依存性，亦即反應會隨水的反應或相對於其他劑量計的反應的能量而改變。

就電子而言，此效應主要係因劑量計的電子質量碰撞的阻止功率與水的阻止功率間之差異所造成。

在電子能量範圍 0.1 MeV 至 10 MeV 大部分劑量量測系統之阻止功率對水之阻止功率比值為常數(5%變化)。因此，在滅菌時對電子而言，劑量計對能量依存性通常不會有問題。

C.1.4.1.7 再現性

就任何單一劑量值而言，劑量計通常呈現隨機變異的個別反應。可以藉由使用數個劑量計量取某個劑量值，由個別劑量計的反應求其平均得劑量值以降低變化差異。再現性乃一種變異性的量測，能由計算每一劑量值的樣本標準偏差(S_{n-1})來估算，計算方式如下：

樣本標準偏差

$$S_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum(\chi_i - \bar{\chi})^2}{n-1}} \quad \dots(C.1)$$

變異係數

$$C.V.\% = \frac{S_{n-1}}{\bar{\chi}}(100), \quad \dots(C.2)$$

在 C.1 及 C.2 式中

χ_i 為個別劑量計的反應

$\bar{\chi}$ 為一組劑量計的平均反應

$i = 1, \dots, n;$

n 一組內劑量計的數目

備考：一般而言，例行劑量計之 C.V. 值為 2 % 或以下

C.1.4.2 劑量計校正之不確定度

劑量計校正的標準實驗室所核發之校正執照須說明估算的整體不確定度。

C.1.4.3 吸收量測的不確定度

須考量與劑量計吸收度量測相關的量測不確定度，包括：

- (1) 波長準確度；
- (2) 吸收度量測的準確度；
- (3) 因劑量計表面不規則與刮痕之光線散射。

C.1.4.4 劑量計厚度量測不確定度

須考量與劑量計厚度量測相關的量測不確定度，這些可歸因於：

- (1) 量測儀器的準確度；
- (2) 儀器/劑量計之對準(餘弦誤差)；
- (3) 施於塑膠劑量計之力量；
- (4) 厚度標準品的準確度；
- (5) 劑量計表面不規則。

C.1.4.5 整體劑量計的不確定度

須結合特定劑量量測系統的所有不確定度來源，做為在特定的信賴內之整體不確定度。

C.1.5 劑量計的使用

C.1.5.1 輻射照射系統劑量分佈圖之繪製

使用於輻射照射系統劑量圖繪製之材料應具有在輻射照射系統預定使用之體密度範圍內的體密度，且應充滿照射容器至設計容積率限度。劑量計應分佈在每個選擇的照射容器內。劑量計的放置與數量將決定劑量圖繪製的空間解析度。如果在單一位置使用幾個劑量計時，考慮它們彼此間的影響。

在照射後取出劑量計、讀取數值並分析結果。最高和最低劑量區、最高/最低之劑量比、及處理速率須判定並予以文件化。須監測輻射照射系統可能影響劑量分佈或其量測而導致劑量繪圖無效之不尋常事件(如機器故障)。

對加馬及 X 射線設施而言為決定劑量傳送之再現性，應在數個照射容器內進行量測。在輻射線照射時，劑量圖繪製之容器應被包圍在足夠數量並裝滿欲照射之等同密度材質及產品尺度的模擬系統。

對電子束及 X 射線設施而言，若射線線性或掃描尺度因產品不同而異，也須建立這些不同情況的劑量分佈基線。須評估運用比率控制射束流或射束電流(或容器運送速度)的系統，在系統啟動或關閉時的射束前緣之產品劑量分佈必須評估。

進行深部劑量量測使電子束能量讀值與電子射束穿透性間的相互關聯。穿透量測須在射束中心上從真空窗孔至指定距離量測。這些量測將劑量計放置在材質層中間量測，如聚苯乙烯、鋁或石墨。對可變能量及(或)流量的機器，多重劑量分佈量測應涵蓋操作狀況的範圍。

劑量量測用以驗證設施在系統啟動或關閉時的電子束或 X 射線射束的劑量或穿透度。對於使用此例控制的設備劑量計也用於驗證射束電流、容器運送速度或射束流密度改變時，劑量如預期的增加或減少。

C.1.5.2 產品劑量分布圖之繪製

進行劑量分佈圖之繪製以指出在裝載產品後之劑量的最高與最低區域及評估滅菌程序的再現性。這些資料可用於選擇例行滅菌程序的監測位置。

劑量計分佈在選定的產品負載上。其數量與位置決定劑量分佈圖繪製的空間解析度。

在產品負載內建構之三度空間格有助於維持安置劑量計的一致性。

在劑量分佈圖之繪製時，劑量計的置放應依先前對產品體密度之現有劑量分佈圖之數據特性。劑量計應集中在產品負載內可能最高與最低劑量區域，而在吸收劑量計中間值的可能區域使用較少的劑量計。如果最低或最高劑量預期會落在產品容器邊界上時，可能需要將劑量計放置在代表性容器內。

在裝載照相容器內的高密度或中空區域可能需要其相關區域內的詳細劑量分佈圖。

對電子束而言，其電子具有質量與電荷，因此，較光子(例如加馬射線或 X 射線)更容易在物質中散失能量。因此造成電子束比來自同位素射源的加馬射線有較陡的劑量梯度。在產品內任何點之劑量會對產品密

度、組成及幾何特性敏感。因此，在一系列的照射將劑量計放置在相似的位置時，其吸收劑量量測值會分佈在一個範圍內。在單位產品載具內特定位置之吸收劑量的有效評估應包括平均值標準偏差適當的信賴區間。

每一產品所進行劑量圖量測的數目與空間解析度須足以讓劑量之極限位置(即是高劑量與低劑量區)可以可靠的測得。當(a)照射系統、(b)掃描寬度或射束能量、或(c)影響吸收劑量的產品屬性等有重大變化時，須重測產品劑量分佈圖。

當產品的排列可能因相關射束方向而改變時，須執行劑量量測以確保高密度照射物排列不致減損滅菌程度的有效性。由於電子束具相當程度的方向性，射束在產品內部表面的劑量與該表面相對於 X 射束的方向有關。欲適切決定內部劑量須小心確保劑量計放置在監測表面的射束流通方向上。

C.1.5.3 例行劑量量測

連同在建檔完備的製造計畫，例行劑量量測定計畫可提供產品照射劑量符合規格與放行準則的文件資料。

C.1.5.3.1 監測位置

由產品的現行劑量分佈圖數據決定劑量量測監測位置。這些位置須為現行作業規格部分，以確保例行劑量計的適當放置位置。劑量計應放置在最低劑量區，若有需要也要放在最高劑量區。

C.1.5.3.1.1 替代監測位置

例行滅菌程序可在與最低劑量區域內一已知相關的方便點上作監測。依相似方法，最高劑量可從滅菌程序中最低劑量根據劑量分佈圖研究利用劑量的一致性比率(最高/最低)而計算決定。

C.1.5.3.1.2 等效位置

適當的監測位置可從最高或最低劑量區域之相同讀值位置中選定。等效性的決定應予文件化。

C.1.5.3.2 監測頻率

對加馬輻射照射而言，在任何時間至少放置一個輻射劑量計。對電子束及 X 射線輻射照射而言，應在每次使用相同參數的滅菌程序開始時、中及後放置劑量計。

備考：由於產品的不一致或滅菌條件改變，吸收劑量範圍的適當描述可要求比上述更多的劑量計。

C.1.5.3.3 標的劑量觀念

建議設定照射程序參數或週期時間，使標的劑量大於所規定照射之最低量。藉由劑量量測系統的不確定度及照射系統容器內的變化，以確保量測之最低劑量等於或大於所需的最低輻射劑量。

C.1.5.4 試驗樣品的輻射照射

C.1.5.4.1 劑量量測系統的

如果劑量範圍及精確度可以接受，在例行生產所使用的劑量量測系統可用來監測測試樣品的輻射照射。

C.1.5.4.2 劑量均勻度的控制

劑量設定的測試方法經常需要送出劑量的均勻比率(最高/最低)低至 1.10 到 1.0。

為符合此容許度，通常需要限制樣品大小及使用特殊滅菌方法。

備考：劑量設定方法 2B(參見附錄 B 之第 B3.4.2.3 節)的規定送出劑量的均勻比率低至 1.05 到 1。

樣品包裝大小應儘可能小。確切大小範圍將視樣品體密度及照射系統設施之特定能力而定。欲以相同劑量程度處理之大批樣品可以分成小批進行照射，而報告以全部的最高和最低劑量為整批之劑量範圍。

應考慮限制樣品大小及使用特殊滅菌程序之要求以達成適當劑量設定測試方法之均勻比率(最高/最低)。可使用特殊的滅菌方法以改善劑量的均勻度。

對加馬射線及 X 射線等設施而言，這些包括在低劑量率區域與採用旋轉照射方法(如兩側、四側及迴轉盤旋轉)的輻射照射效能。

對電子束設施而言，這些包括在正常包裝紙箱以外產品樣品的照射(如單層產品的兩側照射)。

C.1.5.4.3 劑量計的置放

應放置劑量計以量測測試樣品之最高及最低吸收劑量。樣品排列與所用的輻射照射方法決定需要的劑量計數目與放置位置。

C.2 設備控制

C.2.1 輻射照射系統的控制

輻射照射系統之控制、監測及記錄應掌握所有已知會影響照射劑量的操作特性。

C.2.1.1 加馬輻射照射系統的控制

設施中射源的排列與到產品的距離是固定的。因此，在任何時間操作者僅能根據材料組成及密度改變照射系統之照射時間。照射時間須持續控制並適當監測、記錄資料足以追蹤至特定產品批次。須保存執行過的滅菌記錄。

控制監測及記錄的方式隨照射系統不同而改變。但是應掌握所有已知會影響照射劑量的操作特性。須正確顯示滅菌中射源的正確操作位置及設施內輸送帶的正確操作。應安裝將射源自動移到儲存位置的主要裝置，這些裝置包括偵測失去電源、輸送帶故障、喪失壓力、射源存儲架故障、高溫或主計時器故障等。

C.2.1.2 電子射束及 X 射線輻射照射系統

應監測儀器參數在夠短的時間尺度內與規格比對以發現滅菌程序的偏差。

因為產品的吸收劑量分佈依據有效之射束能量，產品單位面積內入射的電子數目(電子束)、或輸送器(X 射線)及輸送帶速度等，應小心監測及控制，以確保指定滅菌劑量之可靠與一致性輸出。

一般而言，完全監測及控制上述重要參數的可靠系統(此系統與上述參

數有明確的關連性)可做為例行的滅菌程序控制。若適用，建議有備用監測系統。

因為各種現有加速器式樣及可能發展的新設計，本標準無法適切的描述所有可能用於的各種控制這些參數的特殊方法。

參考標準

- CNS 12681 品質管理系統－要求
CNS 12682 品質管理系統－生產、安裝及服務之品質模式
ISO 11737 Sterilization of medical devices－Microbiological methods－Part 1 :
Estimation of population of microorganisms on products.

廢止說明：本標準查無編擬依據，無編擬依據可修訂，主管機關食品藥物管理署尚未採認，鑒於國家標準使用及維護效益，爰建議廢止國家標準。

建議案號：廢 1060606，草案編號：廢 1060729

