

## 附件：9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则公示稿（第二次）

## 9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则

本指导原则是用于指导药品微生物检验用的洁净室等受控环境微生物污染情况的监测和控制。

药品洁净实验室是指用于药品无菌或微生物检验用的洁净区域、隔离系统及其受控环境。药品洁净实验室的洁净级别按空气悬浮粒子大小和数量的不同参考现行“药品生产质量管理规范”分为 A、B、C、D 4 个级别。为维持药品洁净实验室操作环境的稳定性、确保药品质量安全及检测结果的准确性，应对药品洁净实验室进行微生物监测和控制，使受控环境维持可接受的微生物污染风险水平。

本指导原则包括人员要求、初次使用的洁净实验室参数确认、监测方法、监测频次及监测项目、监测标准、警戒限和纠偏限、数据分析及偏差处理、微生物鉴定和微生物控制。

### 人员

从事药品洁净实验室微生物监测和控制的人员应符合“药品微生物实验室质量管理指导原则（指导原则 9203）”~~的~~中相关要求。

### 确认

初次使用的洁净实验室应进行参数确认，确认参数包括物理参数、空气悬浮粒子和微生物。洁净实验室的关键设备发生重大变化时应重新进行参数测试。

药品洁净实验室物理参数的测试应当在微生物监测方案实施之前进行，确保操作顺畅，保证设备系统的运行能力和可靠性。主要的物理参数包括高效空气过滤器完整性、气流组织、空气流速（平均风速），换气次数、压差、温度和、相对湿度、照度、噪声等。测试应在模拟正常检测条件下进行。

各级别洁净环境物理参数建议标准及最长监测周期见表 1，必要时，各实验室应根据洁净实验室使用用途、检测药品的特性等制定适宜的参数标准。物理参数测试方法参照《洁净室施工及验收规范》的现行国家标准中附录 D~~3~~ 高效空气过滤器现场扫描检漏方法、附录 E.12 气流的检测、附录 E.1 风量和风速的检测、附录 E.2 静压差的检测、附录 E.5 温湿度、附录 E.7 照度、附录 E.6 噪声的检测

28 进行。

29 初次使用的洁净实验室其空气悬浮粒子和微生物的确认及监测照以下“监  
30 测”进行。

31 表1 各级别洁净环境物理参数建议标准及最长监测周期

洁净度级别	物理参数								
	过滤完整性	气流组织	空气流速（平均风速）	换气次数	压差	温度	相对湿度	照度	噪声
A级	检漏试验 监测周期 24个月	单向流 监测周期 24个月	0.25-0.50 m/s (设备) 0.36-0.54 m/s (设施) 监测周期 12个月	-	洁净区与非 洁净区之间 压差不小于 10Pa;  不同级别洁 净区之间的 压差不小于 10Pa 监测周期 6个月	18-26℃ 监测周 期 6个月	45-65% 监测周 期 6个月	主要工作 室不低于 300lx 辅助室不 低于 150lx  监测周期 12个月	单向流 (空态): 不大于 65dB(A); 非单向流 (空态): 不大于 60dB(A)
B级		①单向流 (静态) 监测周期 24个月 ②非单向 流 -	①单向流(静 态) 0.25-0.50 m/s 监测周期 12个月 ②非单向流 -	①单向流 - ②非单向流 40-60h <sup>-1</sup> 监测周期 12个月					
C级		非单向流 -	-	20-40h <sup>-1</sup> 监测周期 12个月					
D级		非单向流 -	-	6-20h <sup>-1</sup> 监测周期 12个月					

32

### 监测

33 药品洁净实验室应进行日常监测和定期监测。日常监测一般包括压差、温  
34 度、相对湿度等；定期监测应在风险评估的基础上建立洁净环境监测计划，监  
35 测计划一般应包括取样位置的确定、监测项目、监测状态、监测频次、监测方法、  
36 培养基及培养条件、警戒限度、纠偏限度、数据趋势分析及偏差处理等内容。定  
37 期监测内容项目包括物理参数、非生物活性的空气悬浮粒子数和有生物活性的微  
38 生物，其中微生物监测包括环境浮游菌和沉降菌监测，及关键的检测台面、人员

39 操作服表面及 5 指手套等的微生物检测。

40 当洁净区有超净工作台、空气调节系统等关键设备发生重大改变时应重新  
41 进行验证确认。

## 42 悬浮粒子监测

43 1. 悬浮粒子监测方法 除取样点的选择和数量、取样量和取样时间外，悬  
44 浮粒子的监测参考《医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法》的现行国家标  
45 准进行。

46 取样点的选择和数量 取样点的选择应具有代表性，应考虑洁净室布局、设  
47 备配置和气流系统的特点，可以根据风险情况在最少取样点数量基础上增加取样  
48 点。推荐最少取样点数量（ $N$ ）见表 2。

49 表 2 推荐洁净室最少取样点数量（ $N$ ）

洁净室面积（ $m^2$ ）小于或等于	最少取样点数量（ $N$ ）
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
116	18
148	19

156	20
-----	----

50 注：面积处于两数之间的，取两者之间的较大数值。

### 51 取样量和取样时间

52 各取样点的单次取样量公式如下：

$$V_s = \left( \frac{20}{C_{n,m}} \right) \times 1000$$

53

54 式中  $V_s$  代表取样点单次取样最低量，用 **升 (L)** 表示；

55  $C_{n,m}$  代表相关等级规定的最大被考虑粒径. 之等级限值（每立方米的粒子数  
56 量）；

57 20 代表当粒子浓度处于该等级限值时，可被检测到的粒子数。

58 每个取样点的取样量至少为 2L，取样时间最少为 1 分钟。各取样点的单次  
59 取样量应相同。

## 60 2. 悬浮粒子监测标准

61 各洁净级别空气悬浮粒子的标准见表 3。

62 表 3 各洁净级别空气悬浮粒子标准

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	$\geq 0.5 \mu m$	$\geq 5.0 \mu m$	$\geq 0.5 \mu m$	$\geq 5.0 \mu m$
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

## 63 3. 悬浮粒子监测结果的判定

64 每一采样位置测量的粒子浓度（粒子数/立方米）均不超过表 3 规定的浓度  
65 限值时，判定所测洁净室或洁净区符合规定空气洁净度级别要求。

## 66 微生物监测

### 67 1. 微生物监测方法

68 药品洁净实验室沉降菌的监测照《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》  
69 的现行国家标准进行；浮游菌的监测照《医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方  
70 法》的现行国家标准进行，浮游菌采样器可选择撞击式采样器或**滤膜过滤**式采样

71 器等。

72 表面微生物测定是对环境、设备和人员的表面微生物进行监测，方法包括接  
73 触碟法和擦拭法。接触碟法是将充满规定的琼脂培养基的接触碟对规则表面或平  
74 面进行取样，然后置合适的温度下培养一定时间并计数，每碟取样面积约为 25  
75  $\text{cm}^2$ ，微生物计数结果以 cfu/碟报告；擦拭法是接触碟法的补充，用于不规则表  
76 面的微生物监测，特别是设备的不规则表面。擦拭法的擦拭面积应采用合适尺寸  
77 的无菌模板或标尺确定，取样后，将拭子置合适的缓冲液或培养基中，充分振荡，  
78 然后采用适宜的方法计数，每个拭子取样面积为约 25  $\text{cm}^2$ ，微生物计数结果以  
79 cfu/拭子报告。接触碟法和擦拭法采用的培养基、培养温度和时间同浮游菌或沉  
80 降菌监测。表面微生物测定应在实验结束后进行。

81 环境浮游菌、沉降菌及表面微生物监测用培养基一般采用胰酪大豆胨琼脂培  
82 养基（TSA），必要时可加入适宜的中和剂。培养温度一般为  $30^{\circ}\text{C}$ ~ $20^{\circ}\text{C}$ ~ $35^{\circ}\text{C}$ ，  
83 ~~时间为 3~5 天，必要时可加入适宜的中和剂。~~可根据环境污染微生物的历史数  
84 据及种群特性选择特定的培养条件和培养时间。当环境微生物种群信息不确定  
85 时，可根据监测关注点的不同选择不同的培养条件，如先在  $20^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$  培养 3~  
86 5 天后再转移至  $30^{\circ}\text{C}$ ~ $35^{\circ}\text{C}$  培养 2~3 天，或先在  $30^{\circ}\text{C}$ ~ $35^{\circ}\text{C}$  培养 2~3 天后再  
87 转移至  $20^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$  培养 3~5 天。不同的培养方式均存在一定的监测盲点。当已  
88 知污染微生物生长缓慢时，应适当延长培养时间。当监测结果有疑似真菌或考虑  
89 季节因素影响时，可增加沙氏葡萄糖琼脂培养基（SDA），培养温度为  $20^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$ ，  
90 时间为 5~7 天。~~如需要，应根据环境污染微生物种群特性选择特定的培养条件~~  
91 ~~和培养时间。~~

## 92 2. 监测频次及项目

93 在药品洁净实验室监控中，监测频次及监测项目建议按表 4 进行。

94 如果出现连续超过纠偏限和警戒限、关键区域内发现有污染微生物存在、空  
95 气净化系统进行任何重大的维修、消毒规程改变、设备有重大维修或增加、洁净  
96 室（区）结构或区域分布有重大变动、引起微生物污染的事故、日常操作记录反  
97 映出倾向性的数据时应重新评估监测程序的合理性。

98 表 4 推荐的药品洁净实验室的监测频次及监测项目

	受控区域	采样频次	监测项目
--	------	------	------

无菌 隔离系统		每次实验	空气悬浮粒子 <sup>③</sup> 、浮游菌 <sup>③</sup> 、沉降菌 <sup>②</sup> 、表面微生物（手套）
微生物 洁净实验室	A级	每次实验	空气悬浮粒子 <sup>③</sup> 、浮游菌 <sup>①</sup> 、沉降菌 <sup>②</sup> 、表面微生物（含手套及操作服）
	B级	每周一次	空气悬浮粒子 <sup>④</sup> 、浮游菌 <sup>③</sup> 、沉降菌、表面微生物（含手套及操作服）
	C级	每季度一次	空气悬浮粒子 <sup>④</sup> 、浮游菌 <sup>④</sup> 、沉降菌、表面微生物
	D级	每半年一次	空气悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物

99 注：①每月一次。②工作台面沉降菌的日常监测采样点数不少于3个，且  
100 每个采样点的平皿数应不小于1个。③每季度一次。④每半年一次。

### 101 3 微生物监测标准

102 各洁净级别环境微生物监测的动态标准见表5。

103 表5 各洁净级别环境微生物监测的动态标准<sup>①</sup>

洁净度 级别	浮游菌 cfu/m <sup>3</sup>	沉降菌（ $\phi$ 90mm） cfu /4 小时 <sup>②</sup>	表面微生物	
			接触（ $\phi$ 55mm） cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A级	<1	<1	<1	<1
B级	10	5	5	5
C级	100	50	25	—
D级	200	100	50	—

104 注：①表中各数值均为各个取样点的测定值；②单个沉降碟的暴露时间可以  
105 少于4小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数；③如果试  
106 验时间少于4小时，则仍应使用表中的限度。

### 107 警戒限和纠偏限

108 药品洁净实验室应根据历史数据，结合不同洁净区域的标准，采用适宜的方

109 法，制定适当的微生物监测警戒限和纠偏限。限度确定后，应定期回顾评价，如  
110 历史数据表明环境有所改善，限度应作出相应调整以反映环境实际质量状况。表  
111 6 列出了各级别洁净环境微生物纠偏限参考值。

112 表 6 各级别洁净环境微生物纠偏限参考值

洁净度级别	浮游菌纠偏限 <sup>①</sup> (cfu/m <sup>3</sup> )	沉降菌纠偏限 <sup>②</sup> ( $\phi$ 90mm, cfu/4 小时)
A 级	<1 <sup>③</sup>	<1 <sup>③</sup>
B 级	7	3
C 级	10	5
D 级	100	50

113 注：①数据表示建议的环境质量水平，也可根据检测或分析方法的类型确定  
114 微生物纠偏限度标准；②可根据洁净区域用途、检测药品的特性等需要增加沉降  
115 碟数；③ A 级区域如有任何长菌情况都应进行调查。

## 116 数据分析及偏差处理

### 117 数据分析

118 应对日常环境监测的数据进行分析和回顾，通过对收集的数据和趋势分析，  
119 总结和评估洁净实验室是否受控，评估警戒限和纠偏限是否适合及所采取的纠偏  
120 措施是否恰当。

121 应正确评估微生物污染，不仅关注微生物数量和种类，更应关注微生物污染  
122 检出的频率（污染率），污染率=发现微生物次数/监测次数，即同一洁净级别相  
123 似活动类型取样点有微生物生长的样本数与总样本数的比值，污染率的统计一般  
124 仅适用于 A/B 级洁净区。通常在一个采样周期内同一环境中多点发现微生物污  
125 染，可能预示着风险增加，应仔细评估。几个位点同时有污染的现象也可能由不  
126 规范的采样操作引起，所以在得出环境可能失控的结论之前，应仔细回顾采样操  
127 作过程。在污染后的几天对环境进行重新采样是没有意义的，可能因为采样过程  
128 不具有可重复性。

### 129 偏差处理

130 当微生物监测结果超出纠偏限度时，应当按照偏差处理规程进行报告、记录、

131 调查、处理以及采取纠正措施，并对纠正措施的有效性进行评估。

### 132 微生物鉴定

133 建议对受控环境收集到的微生物进行适当水平的鉴定，微生物菌群信息有助  
134 于预期常见菌群，并有助于评估清洁或消毒规程、方法、清洁剂或消毒剂及微生  
135 物监测方法的有效性，尤其当超过监测限度时，微生物鉴定信息有助于污染源的  
136 调查。关键区域分离到的菌落应先于非关键区域进行鉴定。微生物鉴定参照微生  
137 物鉴定指导原则（指导原则 9204）进行。

### 138 微生物控制

139 为了保证药品洁净实验室环境维持适当的水平，应保持空调系统的良好运行  
140 状态，对设施进行良好维护，洁净室内人员应严格遵守良好的行为规范，并定期  
141 进行环境监测。微生物控制措施还包括良好的清洁和卫生处理，应定期对药品洁  
142 净实验室进行清洁和消毒，应监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况，并在规定  
143 的有效期内使用，A/B 级洁净区应使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。  
144 所采用的化学消毒剂应经过验证或有证据表明其消毒效果，其种类应当多于一  
145 种，并定期进行更换以防止产生耐受菌株。不得用紫外线消毒代替化学消毒。必  
146 要时，可采用气体、熏蒸等适宜的方法降低洁净区的卫生死角的微生物污染，并  
147 对消毒剂的残留水平进行验证。



## 9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则

### 第二次公示稿修改说明

根据 2024 年 5 月 9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则首次公示稿的反馈意见和建议，国家药典委员会微生物专业委员会进行了研讨，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

- 删除了噪声（空态）的监测周期。
- 为推进行业根据环境微生物的特点制定适宜的培养方案，参考国内外标准及行业实际情况，当环境微生物种群信息不确定时，建议根据监测关注点的不同，选择不同的培养温度及培养时间。
- 在表 6 中增加了对 A 级区域微生物纠偏限的解释，即“A 级区域如有任何长菌情况都应进行调查”。
- 增加了污染率的统计的应用场景，即“污染率的统计一般仅适用于 A/B 级洁净区”。