

无菌医疗器械生产洁净室（区）
确认及监测要求

Clean room(zone) qualification and monitoring requirements for sterile medical
device manufacturing

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 洁净室（区）洁净度等级划分	2
5 洁净室（区）确认	2
6 洁净室（区）监测	2
7 确认/监测项目技术指标及方法	3
7.1 物理参数	3
7.2 空气悬浮粒子	3
7.3 微生物	4
8 无菌加工医疗器械的确认及监测	4
附录 A（资料性） ISO 洁净度等级和英制洁净度等级的概念	5
A.1 ISO 洁净度等级	5
A.2 与 ISO 洁净度等级对应的空气中不同关注粒径的粒子浓度	5
A.3 英制洁净度等级	5
A.4 ISO 洁净度等级与英制洁净度等级的对应关系	5
附录 B（资料性） 常用监测项目推荐的监测频次	7
参考文献	8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件代替YY/T 0033-2000《无菌医疗器械生产管理规范》，与YY/T 0033-2000相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 更改了文件名称（见封面及文件名称，2000年版的封面及文件名称）；
- 更改了文件范围（见范围，2000年版的范围）；
- 删除了有关生产管理规范的要求（见2000年版的第4章质量体系）；
- 增加了ISO洁净度等级（见第4章）；
- 增加了气流方向和高效过滤器完整性指标（见第5章）；
- 更改了单向流风速的指标要求（见7.1物理参数，2000年版的附录C）；
- 更改了洁净室（区）悬浮粒子的指标要求（见7.2空气悬浮粒子，2000年版的附录C）；
- 更改了空气微生物指标的要求（见7.3微生物，2000年版的附录C）；
- 增加了表面微生物指标的要求（见7.3微生物）。

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

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国输液器具标准化技术委员会（SAC/TC 106）归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院……

本文件主要起草人：

本文件所代替文件的历次版本发布情况：

- 1990年首次发布为YY/T 0033-1990，2000年首次修订为YY 0033-2000（2019年国家药品监督管理局发布公告本文件由强制性转化为推荐性，文件代号由YY改为YY/T，顺序号和年度代号不变）；
- 本次为第二次修订。

无菌医疗器械生产洁净室（区） 确认及监测要求

1 范围

本文件规定了无菌医疗器械生产洁净室（区）确认及监测的要求。

本文件适用于无菌医疗器械生产洁净室（区）确认及监测。

注：其他医疗器械生产洁净室（区）可参考本文件。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16292 医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法

GB/T 16293 医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法

GB/T 16294 医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法

GB/T 25915.1 洁净室及相关受控环境 第1部分：按粒子浓度划分空气洁净度等级（GB/T 25915.1-2021，ISO 14644-1:2015，MOD）

GB/T 25915.2 洁净室及相关受控环境 第2部分：洁净室空气粒子浓度的监测（GB/T 25915.2-2021，ISO 14644-2:2015，IDT）

GB/T 25915.3-2024 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法（ISO 14644-3:2019，IDT）

GB/T 25915.4 洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动（GB/T 25915.4-2010，ISO 14644-4:2001，IDT）

GB/T 25915.5 洁净室及相关受控环境 第5部分：运行（GB/T 25915.5-2010，ISO 14644-5:2004，IDT）

GB/T 25916.1-2010 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第1部分：一般原理和方法（ISO 14698-1:2003，IDT）

GB/T 25916.2 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第2部分：生物污染数据的评估与分析（GB/T 25916.2-2010，ISO 14698-2:2003，IDT）

GB 50591-2010 洁净室施工及验收规范

YY/T 0567 医疗保健产品的无菌加工（ISO 14308，IDT）

中华人民共和国药典 四部 2020年版

3 术语和定义

GB/T 25915.1、GB/T 25915.2和GB/T 25915.3-2024界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

洁净室（区） clean room (zone)

需要对空气悬浮粒子及微生物含量进行控制的房间（区域）。其建筑结构、装备及作用均具有减少该房间（区域）内污染源的介入、产生和滞留的功能。

注：GB/T 25915.1分别定义了“洁净室”和“洁净区”。

3.2

洁净度 cleanliness

洁净环境内单位体积空气内含大于或等于某一粒径的空气悬浮粒子和微生物的允许统计数。

3.3

洁净室（区）确认 clean room (zone) qualification

证实无菌医疗器械生产洁净室（区）是否能够满足规定要求的过程。

注1: 洁净室(区)确认通常包括设计确认、安装确认、运行确认、性能确认等阶段。

注2: GB/T 25915.6和GB/T 25916.1将本术语中的“确认”称为“鉴定”。

3.4

风险评估 risk assessment

识别出危险并对与暴露危险相关的风险进行分析和评价的系统性过程。

3.5

警戒限 alert level

为无菌医疗器械生产洁净室(区)设定的某一参数(如微生物)的量值,超过该值,预示可能偏离正常状况,宜加强关注或采取纠正措施(3.7)。

注: GB/T 25915.2称为“预警值”。

3.6

措施限 action level

为无菌医疗器械生产洁净室(区)设定的某一参数(如微生物)的量值,超过该值,表明已偏离正常状况,需立即查明原因并采取纠正措施(3.7)。

注: GB/T 25915.2称为“干预值”。

3.7

纠正措施 corrective action

当监测结果表明警戒限(3.5)或措施限(3.6)已被超过时,需要采取的措施。

4 洁净室(区)洁净度等级¹⁾划分

按GB/T 25915.1对洁净度等级进行划分,无菌医疗器械生产洁净室(区)常用洁净度等级包括ISO 5级、ISO 7级、ISO 8级和ISO 8.5级。

注: ISO 5级、7级、8级和8.5级对应的我国医疗器械法规中英制洁净度等级分别为100级、10 000级、100 000级和300 000级。ISO洁净度等级和英制洁净度等级的概念详见附录A。

5 洁净室(区)确认

5.1 洁净室(区)投入使用前,应确认其洁净度等级符合要求。常用确认项目的技术指标及检测方法见第7章。

5.2 应定期对洁净室(区)进行再确认。常用再确认项目包括空气悬浮粒子、气流方向、单向流风速/换气次数、高效过滤器完整性等。

5.3 洁净室(区)长期停用再次启用后或设备、设施、工艺变更后,应视情况进行再确认。

5.4 洁净室(区)确认和再确认可参考GB/T 25915.1、GB/T 25915.2、GB/T 25915.3-2024、GB/T 25915.4、GB/T 25915.5、GB/T 25916系列标准及其他文件。

6 洁净室(区)监测

6.1 应在风险评估的基础上制定洁净室(区)的监测计划,按监测计划执行监测,并根据监测结果对监测计划进行持续改进。

6.2 监测计划应至少包括以下内容:

- 监测项目及对应的技术指标。洁净室(区)常用监测项目包括温度、相对湿度、压差、空气悬浮粒子、空气微生物和表面微生物,对应的技术指标应符合第7章的规定。
- 监测方法。应按第7章给出的方法进行监测,并详细说明采样点的具体位置、采样量、采样时间、微生物培养条件(如时间、温度、需氧和/或厌氧条件)等。
- 监测设备的准确度及维护校准要求。
- 监测的占用状态。应在动态条件下进行监测。
- 监测频次。

注: 附录B给出了常用监测项目推荐的监测频次。

1) 本文件中的术语“洁净度等级”视同为我国相关法规中的术语“洁净度级别”

- 为持续保证洁净室（区）洁净度控制在规定的水平，对关键监测项目（如空气悬浮粒子和微生物）设置的警戒限和措施限。
- 明确监测结果超出规定限值时需采取的纠正措施。
- 数据记录格式。
- 数据趋势分析或其他分析所用方法。
- 记录存留的规定。
- 审核监测计划的频次。

7 确认/监测项目技术指标及方法

7.1 物理参数

常用的物理参数及其技术指标和方法见表1。

表1 无菌医疗器械生产洁净室（区）物理参数技术指标及方法

项 目	技术指标				方 法
	静态ISO 5级 洁净室（区）	静态ISO 7级 洁净室（区）	静态ISO 8级 洁净室（区）	静态ISO 8.5级 洁净室（区）	
温度 ℃	(无特殊要求时) 18~28				GB 50591-2010 E. 5
相对湿度 %	(无特殊要求时) 45~65				GB 50591-2010 E. 5
压差 ^a Pa	不同等级洁净室(区)及洁净室(区)与非洁净室(区) >5 洁净室(区)与室外大气 >10				GB/T 25915.3-2024 B. 1
单向流风速 m/s	0.36~0.54	— ²⁾	—	—	GB/T 25915.3-2024 B. 2
换气次数 次/h	—	≥20	≥15	≥12	按GB/T 25915.3-2024 B. 2测量风量,用洁净室(区)内部体积换算
气流方向	单向流	—	—	—	GB/T 25915.3-2024 B. 3
高效过滤器完整性	b				GB/T 25915.3-2024 B. 7. 2、 B. 7. 3或GB 50591-2010 附录 D
^a 必要时,相同洁净级别的不同功能区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度。 ^b 符合不同方法中规定的可接受限值。					

7.2 空气悬浮粒子

洁净室（区）空气悬浮粒子的技术指标和方法见表2。

表2 无菌医疗器械生产洁净室（区）空气悬浮粒子技术指标及方法

项 目	技术指标				方 法
	静态ISO 5级 洁净室（区）	静态ISO 7级 洁净室（区）	静态ISO 8级 洁净室（区）	静态ISO 8.5级 洁净室（区）	
≥0.5 μm 空气悬浮 粒子数 个/m ³	静态	≤3 520	≤352 000	≤3 520 000	GB/T 16292
	动态	≤3 520	≤3 520 000	^a	
≥5 μm空 气悬浮粒 子数 个/m ³	静态	≤29 ^b	≤2 930	≤29 300	GB/T 16292
	动态	≤29 ^b	≤29 300	^a	
^a 可根据风险评估和常规数据建立技术指标。					

2) 本文件中的“—”表示不适用。

项 目	技术指标	方 法
^b 与 GB/T 25915.1 中规定的 ISO 5 级悬浮粒子数有所不同。		

7.3 微生物

洁净室（区）微生物的技术指标和方法见表3。

表3 无菌医疗器械洁净室（区）微生物参数技术指标及方法

项 目	技术指标 ^a				方 法	
	静态ISO 5级洁净室（区）	静态ISO 7级洁净室（区）	静态ISO 8级洁净室（区）	静态ISO 8.5级洁净室（区）		
空气微生物	浮游菌 cfu/m ³	无生长	≤100	≤200	^b	GB/T 16293
	沉降菌（φ90mm） cfu/4h		≤50	≤100	^b	GB/T 16294
表面微生物	接触碟（φ55mm） cfu/碟 ^c		≤25	≤50	^b	《中国药典》四部 9205、 GB/T 25916.1-2010附录C 及其他文件 ^d
	5指手套 cfu/手套		—	—	—	
^a 本表为动态条件下的技术指标，静态条件下也应符合本表要求。 ^b 可根据风险评估和常规数据建立技术指标。 ^c 生产洁净室（区）内的设备、房间和洁净服表面。静态 ISO 7 级及以上洁净室（区）的表面微生物测试可根据风险评估情况确定。 ^d 技委会考虑制定相关方法标准。						

8 无菌加工医疗器械的确认及监测

无菌加工医疗器械的确认及监测还应符合YY/T 0567系列标准的要求。

附录 A

(资料性)

ISO 洁净度等级和英制洁净度等级的概念

A.1 ISO 洁净度等级

用每立方米空气中所含粒径大于或等于 $0.1\ \mu\text{m}$ 的粒子限量的（空气中的粒子浓度）log值表示的洁净度等级。比如， $\geq 0.1\ \mu\text{m}$ 的粒子浓度限量为 $100\ 000\ \text{个}/\text{m}^3$ （取log后等于5），其ISO洁净度等级为ISO 5级。

A.2 与 ISO 洁净度等级对应的空气中不同关注粒径的粒子浓度

空气洁净度以等级编号 N 表示。每种关注粒径 D 的最大允许粒子浓度 C_n 由式（A.1）确定：

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{K}{D}\right)^{2.08} \dots\dots\dots \text{(A.1)}$$

式中：

C_n ——大于或等于关注粒径的粒子最大允许浓度，单位为个每立方米（ $\text{个}/\text{m}^3$ ）， C_n 修约为不超过3位有效数字的整数；

N ——ISO等级数字，其值不大于数值9且不小于1；

D ——关注粒径，单位为微米（ μm ）；

K ——常量，0.1，单位为微米（ μm ）。

按式（A.1）计算的洁净室（区）空气中关注粒径的粒子浓度见表A.1。

表A.1 洁净室（区）空气洁净度整数等级

ISO等级N	大于或等于关注粒径的粒子最大浓度限值/（ $\text{个}/\text{m}^3$ ） ^a					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
1	10 ^b	^c	^c	^c	^c	^d
2	100	24 ^b	10 ^b	^c	^c	^d
3	1 000	237	102	35 ^b	^c	^d
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	^d
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	^{cde}
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	^f	^f	^f	352 000	83 200	2 930
8	^f	^f	^f	3 520 000	832 000	29 300
9 ^g	^f	^f	^f	35 200 000	8 320 000	293 000

^a 本表中的所有浓度都是累积的，例如 ISO 5 级， $0.3\ \mu\text{m}$ 所对应的 10 200 个粒子包括所有粒径大于或等于该粒径的粒子。

^b 这些浓度需大采样量才能用于分级。可以使用序贯采样程序，见 GB/T 25915.1-2021 附录 D。

^c 受采样和统计方法的制约，在粒子浓度低时不适用于分级。

^d 粒径大于 $1\ \mu\text{m}$ 的低浓度粒子在采样系统可能有损耗，此粒径不适合分级之用。

^e ISO 5 级中此粒径可采用大粒子 M 描述符，但至少要结合另一个粒径一起使用（见 GB/T 25915.1-2021 C.7）。

^f 表格这一区域因粒子浓度太高，浓度限值不适用。

^g 该级别只适用于动态。

A.3 英制洁净度等级

用每立方英尺空气中所含粒径大于或等于 $0.5\ \mu\text{m}$ 的粒子数的限量（空气中的粒子浓度）表示的洁净度等级。比如， $\geq 0.5\ \mu\text{m}$ 的粒子浓度限量为 $100\ \text{个}/\text{ft}^3$ （即 $3\ 520\ \text{个}/\text{m}^3$ ），其英制洁净度等级为100级。

A.4 ISO 洁净度等级与英制洁净度等级的对应关系

在医药行业所关注的粒子浓度为 $\geq 0.5\ \mu\text{m}$ 的粒子。从表A.1可以看出，ISO 5级、ISO 7级、ISO 8级洁净度分别与英制100级、10 000级、100 000级对应。

按式 (A.1) 计算英制300 000级对应为ISO 8.5级。

征求意见稿

附录 B
(资料性)
常用监测项目推荐的监测频次

洁净室（区）常用监测项目推荐的监测频次见表B.1。推荐的监测频次可基于风险评估及持续监测结果予以调整。

表B.1 无菌医疗器械洁净室（区）常用监测项目推荐的监测频次

监测项目	监测频次			
	静态ISO 5级 洁净室（区）	静态ISO 7级 洁净室（区）	静态ISO 8级 洁净室（区）	静态ISO 8.5级 洁净室（区）
温度	1次/班	1次/班	1次/班	1次/班
相对湿度	1次/班	1次/班	1次/班	1次/班
压差	1次/班	1次/班	1次/班	1次/班
空气悬浮粒子	1次/季	1次/季	1次/季	1次/季
浮游菌	1次/班	1次/月	1次/季	1次/季
沉降菌	1次/班	1次/月	1次/季	1次/季
接触碟	1次/班	^a	^a	^a
5指手套	1次/班	—	—	—

^a 本文件不作推荐。

参 考 文 献

- [1] GB/T 25915.6 洁净室及相关受控环境 第6部分:词汇
- [2] EN 17141:2020 Cleanrooms and associated controlled environments-Biocontamination control
- [3] Federal Standard 209E Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones

征求意见稿