

YY/T 0033《无菌医疗器械洁净室（区）确认及监测要求》 行业标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

根据国家食品药品监督管理局食药监办械[2012]95号文确定的标准制修订工作计划(项目编号N2012067-T-jn),全国输液器具标准化技术委员会归口山东省医疗器械和药品包装检验研究院修订YY/T 0033-2000《无菌医疗器械生产管理规范》标准。

（二）主要工作过程

标准修订工作于2012年开始,2012年4月标准起草小组接到任务后,调查收集国内外相关标准和资料,提出了两个可供选择的标准修订方案,方案1涉及所有GMP要求,方案2只涉及洁净室环境控制方面的要求,并于2012年4月20日发出医输标字[2012]01号文《关于对YY 0033《无菌医疗器械生产规范》修订方案进行投票的函》,6月1日之前收到全部反馈的投票单,结果为按照方案2进行修订。起草小组在方案2的基础上对投票单位所提出的标准修订意见进行研究后,形成标准征求意见稿,征求意见并审定通过后于年底首次报批。

2014年,根据国家食品药品监督管理总局医疗器械注册管理司械注[2014]571号文《关于YY/T 0033-2014<无菌医疗器械生产管理规范 洁净室(区)污染控制要求>报批稿意见的函》,标准起草小组按要求对报批稿进行了修改,函审通过后再次报批。

2016年,秘书处收到国家食品药品监督管理总局医疗器械标准管理中心国械标管函[2016]44号文(附件),该文转发了国家食品药品监督管理总局医疗器械注册管理司械注[2015]189号文《关于YY/T 0033-2014<无菌医疗器械生产洁净室(区)污染控制要求>报批二稿意见的复函》(附件)。国械标管函[2016]44号文要求委员会根据有关规定,针对总局提出的意见完善标准报批二稿。为此,标准起草小组按上级要求对报批二稿进行了修改,并于5月份形成报批三稿上报。

2016年9月,标准报批稿再次修改并报批,本次修改系根据标管中心国械标管函[2016]107号文转发的国药局注册管理司械注[2016]226号文《关于反馈<无菌医疗器械生产洁净室(区)污染控制要求>行业标准报批稿修改意见的函》的要求。

2024年,鉴于相关法规及参考文献的更新,标准的修订工作再次开启,1月份标准起草小组接到任务后,对近年来修订并发布的国内外相关标准和资料开展收集和研究,在经过前期开展的调研、探讨、验证和起草工作,于2024年7月完成了标准征求意见稿。

二、标准修订原则和确定标准主要内容的论据

（一）标准修订的意义

YY/T 0033-2000《无菌医疗器械生产管理规范》发布时,尚无针对无菌医疗器械的生产质量管理规范法规,YY/T 0033-2000当时作为强制性标准被国家相关法规引用,对一次性使用无菌医疗器械生产起到了积极的规范作用。然而,随着技术进步和一次性使用无菌医疗器械生产管理水平的不断提高,YY/T 0033作为医疗器械的GMP已不再是当前水平的GMP。2015年,国家食品药品监督管理总局发布了《医疗器械生产质量管理规范附录 无菌医疗器械》和《医疗器械生产质量管理规范附录 植入性医疗器械》(以下简称《附录》)以及《医疗器械生产质量管理规范 无菌医疗器械现场检查指导原则》和《医疗器械生产质量管理规范 植入性医疗器械现场检查指导原则》(以下简称《指导原则》)。《附录》2.7.3条规定“应当按

照医疗器械相关行业标准要求对洁净室（区）的尘粒、浮游菌或沉降菌、换气次数或风速、静压差、温度和相对湿度进行定期检（监）测”；《指导原则》8.9.1条除上述规定外，还要求“查看洁净室（区）的监测记录，检查项目和检测周期是否符合 YY0033 标准要求”；《指导原则》（无菌 2.17.1，植入 2.18.1）中还规定“洁净室（区）空气洁净度级别指标应当符合医疗器械相关行业标准的要求。查看环境检测报告，是否符合选定级别的标准（YY0033）要求。”。YY0033 在文件中继续被引用。因此，有必要将 YY/T 0033-2000 作为法规的支持性文件进行修订。

（二）编制原则和确定标准主要内容的论据

1、标准编制原则

本标准按照 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》给出的规则进行起草。

2、标准修订的总体说明

2.1 由于《附录》和《指导原则》已详细规定了无菌医疗器械的生产与质量管理的基本要求，本次标准修订不再对相关的内容进行规定。但相关文件并未给出洁净室环境的具体要求及测试方法，而将这些要求与方法指向 YY/T 0033。现行 YY/T 0033 附录 C 中给出了洁净室（区）环境要求及监测要求，而现行欧盟药品 GMP（2022 年）、WHO 和 PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，国际药品认证合作组织）文件均已明确将洁净室确认（包括分级）和环境监测区别分开进行规定。考虑洁净室（区）在确认（含再确认）和监测时均需要对洁净室（区）的相关性能进行测试，同时为了避免与现行的《附录》和《指导原则》产生重复交叉，造成管理上的混乱，本次修订标准的范围只涉及生产管理规范中确认与监测相关的要求。

2.2 关于厂房净化，YY/T 0033 的 2000 版标准发布时，ISO 14644-1:1999《洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级》刚刚发布不久，随后 ISO 14644 后续部分相继发布并修订，这些标准现在均转化为我国标准 GB/T 25915 系列。YY/T 0033 中引用的 GB/T 16292、GB/T 16293、GB/T 16294 今年也在修订并上报，本次修订主要采用了这些新的标准。修订的主要参考标准包括：

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 25915.2 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 25915.3 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法

GB/T 25915.4 洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造和启动

GB/T 25915.5 洁净室及相关受控环境 第5部分：运行

GB/T 25915.6 洁净室及相关受控环境 第6部分：词汇

GB/T 25916 系列标准 洁净室及相关受控环境生物污染控制

GB 50591-2010 洁净室施工及验收规范

YY/T 0567 系列标准 医疗保健产品的无菌加工

中华人民共和国药典 四部 9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则

EN 17141：2020 Cleanrooms and associated controlled environments-Biocontamination control

Federal Standard 209E Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones

2.3 标准的正文主要规定了无菌医疗器械生产洁净室（区）确认和监测的要求。

关于“确认”，《附录》2.3.2要求：

洁净室（区）空气净化系统应当经过确认并保持连续运行，维持相应的洁净度级别，并在一定周期后进行再确认。

若停机后再次开启空气净化系统，应当进行必要的测试或验证，以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

本标准规定洁净室（区）的确认应在洁净室（区）投入使用前进行，并定期进行再确认，同时在长期停用或设备、设施、工艺变更后应视情况进行再确认，以保证其洁净度等级符合要求。本标准给出了用于确认时检测的常用项目。再确认的项目应至少包括空气悬浮粒子、高效过滤器完整性、气流方向和单向流风速/换气次数，不再要求对日常监测项目进行测试。对空气悬浮粒子进行再确认，是结合GB/T 25915.1中悬浮粒子符合性检测的要求，同时考虑到悬浮粒子测试方法标准GB/T 16292中规定的确认和监测采样点位置不同，故规定进行再确认。参考欧盟GMP、PDA TR13和GB 50591等相关文件增加了确认时的测试项目，包括：气流方向和高效过滤器完整性。

关于“监测”，本标准要求制定监测计划，并持续改进。监测计划所包含的内容在6.2条给出。对于常用的监测项目，考虑监测在动态环境下进行，为避免对生产环境造成较大影响，“单向流风速/换气次数”不再推荐列入常用监测项目，但企业如有需要，也可将其列入监测计划进行测试；关于监测方法，应结合洁净室（区）结构及产品特点，在监测计划中详细说明各项目监测的具体位置、采样量等内容；对于监测频次，在资料性附录B中给出了推荐，不再做强制性规定。

对于无菌加工医疗器械，YY/T 0567系列标准给出了特殊的规定，故在标准第8章予以规定。

附录A给出了ISO洁净度等级和英制洁净度等级的概念及对应关系。

3、国际上对于洁净室空气洁净度等级的确定

3.1 国际上对于洁净室空气洁净度等级主要有两种划分方式。

1) ISO 洁净度等级

ISO 洁净度按 ISO 14644-1 规定划分，其等级及洁净室粒子浓度如表 1 所示。

表 1

ISO等级N	大于或等于关注粒径的粒子最大浓度限值/（个/m ³ ） ^a					
	0.1μm	0.2μm	0.3μm	0.5μm	1μm	5μm
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 ^e	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 μm 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 μm 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。						

ISO等级N	大于或等于关注粒径的粒子最大浓度限值/（个/m ³ ） ^a
^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。	

医药工业洁净度一般采用其中的ISO 5级（英制 100级）、ISO 7级（英制 10 000级）和ISO 8级（英制 100 000级）。

表1中的数字由下式计算得到。

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由下式确定：

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{K}{D}\right)^{2.08}$$

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（个/m³），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 —— 常数，0.1，单位为微米（μm）。

这一公式在GB/T 25915.1-2021资料性附录E中给出，附录E同时给出了非整数洁净度等级和粒径阈值的说明。

2) 美国洁净度级别（已废止）

美国联邦标准209E《洁净室和洁净区的环境控制要求》中的英制洁净度等级划分，如表2所示。

表2

分级名称		分级界限									
		0.1 μm		0.2 μm		0.3 μm		0.5 μm		5.0 μm	
		单位体积		单位体积		单位体积		单位体积		单位体积	
SI	英制	m ³	ft ³	m ³	ft ³	m ³	ft ³	m ³	ft ³	m ³	ft ³
M1		350	9.91	75.7	2.14	309	0.875	100	0.283	—	—
M1.5	1	1240	35.0	265	7.50	106	3.00	353	1.00	—	—
M2		3500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	—	—
M2.5	10	12400	350	2650	75.0	1060	30.0	353	10.0	—	—
M3		35000	991	7570	214	3090	87.5	1000	28.3	—	—
M3.5	100	—	—	26500	750	10600	300	3530	100	—	—
M4		—	—	75700	2140	30900	875	10000	283	—	—
M4.5	1000	—	—	—	—	—	—	35300	1000	247	7.00
M5		—	—	—	—	—	—	100000	2830	618	17.5
M5.5	10000	—	—	—	—	—	—	353000	10000	2470	70.0
M6		—	—	—	—	—	—	1000000	28300	6180	175
M6.5	100000	—	—	—	—	—	—	3530000	100000	24700	700
M7		—	—	—	—	—	—	10000000	283000	61800	1750

美国联邦标准209E给出中间级别的浓度界限的近似公式：

$$\text{粒子数/m}^3 = 10^M (0.5/d)^{2.2}$$

式中M为国际单位（SI）制中分级的特定数字名称，d是粒子尺寸（单位为微米）。

或

粒子数/ft³=Nc(0.5/d)^{2.2}

式中 Nc 为英制单位中分级的特定数字名称，d 是粒子尺寸（单位为微米）。

然而，根据该公式计算所得数值与表 2 中的数值也有些差别（例如对于 10 000 级 5.0μm 的粒子，其粒子数/ft³ 应为 10000×（0.5/5）^{2.2}=63.1，标准中规定的却是 70；对于 M5 级 5.0μm 的粒子，其粒子数/mm³ 应为 10⁵×（0.5/5）^{2.2}=631，标准中规定的却是 618，209E 此处对如何确定最大粒子数的描述并不像 ISO 14644-1 那样明确。

我国现行无菌医疗器械洁净室（区）洁净度等级目前采用的是 209E 中规定的英制洁净度等级。

3.2 我国药品 GMP（2010 年版）针对制药确定的洁净度级别

我国现行药品 GMP 针对药品的不同生产条件将洁净度级别分为 A、B、C、D 四个等级。A 级指高风险操作区，B 级指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域，C 级和 D 级指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。这一划分参照欧盟 2009 版 GMP 附录制定。具体指标如表 3 所示。

表 3

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
A 级	3520	20	3 520	20
B 级	3520	29	352 000	2 900
C 级	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D 级	3 520 000	29 000	不作规定	不作规定

注：A 级、如果监测≥0.5 μm 则是符合 ISO 5 级，如果监测≥5.0 μm，则是符合 ISO 4.8 级。

由表 3 可知，药品 GMP 对四个级别的洁净度不仅包括静态指标，还包括动态指标。其中，A 级洁净区两种空气悬浮粒子静态指标和动态指标保持不变。

B 级的静态为 ISO 5 级，动态指标比其静态指标多两个“0”，说明 B 级的动态比静态高出两个 ISO 级别。B 级的动态为 ISO 7 级。

C 级的动态指标比其静态指标多一个“0”，说明 C 级的动态比静态高出一个 ISO 级别。

D 级的静态为 ISO 8 级对动态指标不作规定。

3.3 欧盟 GMP、WHO 和 PIC/S 针对制药确定的洁净度等级

欧盟 GMP、WHO 和 PIC/S（国际药品认证合作组织）在 2022 年对 GMP 附录进行了更新。洁净度等级仍然分为 A、B、C、D 四个等级。四个等级的划分与上一版保持一致，但具体指标分为分级和监测两种情况，如表 4 和表 5 所示。

表 4 各等级允许的最大总粒子浓度

等级	总粒子最高限度 ≥0.5 μm/m³		总粒子最高限度 ≥5 μm/m³	
	静态	动态	静态	动态
A	3520	3 520	未规定 ^{a)}	未规定 ^{a)}
B	3520	352 000	未规定 ^{a)}	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300

D	3 520 000	不预先确定 ^{b)}	29 300	不预先确定 ^{b)}
---	-----------	---------------------	--------	---------------------

- a) 在 CCS（污染控制策略）或历史趋势中有说明的情况下，可以考虑包括 $5\mu\text{m}$ 微粒的分级。
- b) 对于 D 级区，没有预先确定的动态限度。制造商应根据风险评估和适用的常规数据建立动态限度。

表 5 监测最大允许粒子浓度

等级	总粒子最高限度 $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		总粒子最高限度 $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	静态	动态	静态	动态
A	3520	3 520	29	29
B	3520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	不预先确定 ^{a)}	29 300	不预先确定 ^{a)}

- a) 对于 D 级，没有预先确定的动态限度。制造商应根据风险评估和适用的常规数据建立动态限度。

表 4 中 $\geq 5\mu\text{m}$ 的 A 级动静态指标和 B 级静态指标未规定，是因为新版 ISO 14644-1:2015 中的空气洁净度 ISO 等级未给出对应的限值。表 5 中对应等级给出的限值，是根据 ISO 14644-1 中粒子浓度公式计算得出。

3.4 ISO 标准与美国联邦标准 209E 的对应情况见表 6。

表 6

ISO 14644-1	FED STD 209E	
Class	English	Metric
ISO 1		
ISO 2		
ISO 3	1	M1.5
ISO 4	10	M2.5
ISO 5	100	M3.5
ISO 6	1,000	M4.5
ISO 7	10,000	M5.5
ISO 8	100,000	M6.5
ISO 9		

4、本标准对无菌医疗器械生产洁净度等级的确定

现行标准中无菌医疗器械洁净室（区），按我国上一版本的药品 GMP 规定了英制 100 级、10 000 级、100 000 级和 300 000 级四个级别，且当时只给出静态指标。本次修订标准，面临的情况要相对复杂些，经过研究，起草小组倾向于修订采用 ISO 洁净等级，理由如下：

1) 医疗器械长期以来都是执行 ISO 标准体系，而且有些标准中已经提及到 ISO 洁净等级标准了，如 GB 8368、YY/T 0567。

在 YY/T 0567.1-2013《医疗保健产品的无菌加工 第 1 部分：通用要求》中 6.6 洁净室鉴定中规定：

应确定洁净室满足 ISO 14644-1、ISO 14644-2、ISO 14644-3、ISO 14644-4 和 ISO 14644-7 中所规定的要求，以及满足适用的法规准则……

2)《附录》和《指导原则》已明确无菌医疗器械洁净室（区）中英制的 100 级、10 000 级、100 000 级和 300 000 级四个级别。如果按药品 GMP 分级，就会造成标准与法规的不协调。

对于 300 000 级的洁净度需要给予特别说，ISO 级别尽管都是整数级别，但 GB/T 25915.1 /ISO 14644-1 中规定 ISO 等级的数字编号各整数等级之间可以设定非整数洁净度等级。以

此为依据，按标准中给出的公式计算，与 300 000 级对应的是 ISO 8.47≈ISO 8.5 级。

这样 100 级、10 000 级、100 000 级和 300 000 级四个级别对应的 ISO 等级是 ISO 5 级、ISO 7 级、ISO 8 级和 ISO 8.5 级。

由于 ISO 等级按粒子浓度划分，不区分动静态，而法规中给出的级别均为静态下应满足的级别，故本标准中将对应等级的洁净室（区）描述为静态 ISO N 级洁净室（区）。

5、关于空气悬浮粒子

本次修订参考 GB/T 25915.1 的要求重新给出了静态条件下 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 和 $\geq 5\mu\text{m}$ 的粒子数的要求，所规定的数值较现行版本有所放宽。

本次修订参考药品 GMP 增加了悬浮粒子动态指标的要求，动静态指标之间的对应关系见标准中表 2。

这样，本标准实施后，无菌医疗器械生产环境实质上主要包含以下四个 ISO 级别：

静态 ISO 5 级（动态为 ISO 5 级指标）；

静态 ISO 7 级（动态为 ISO 8 级指标）；

静态 ISO 8 级（动态可根据风险评估和常规数据建立技术指标）；

静态 ISO 8.5 级（动态可根据风险评估和常规数据建立技术指标）。

对于 ISO 5 级 $5\mu\text{m}$ 粒子数，GB/T 25915.1-2021 中未予以规定，给出的注释是“受采样和统计方法的制约，在粒子浓度低时不适用于分级”“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”“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”，起草小组认为，本标准中的 $5\mu\text{m}$ 指标，通常与 $0.5\mu\text{m}$ 一同测试，故可以给出指标的数值要求。同时，欧盟 GMP 中对 ISO 5 级分级时的 $5\mu\text{m}$ 粒子数，虽没有给出具体数值，但注明在污染控制策略或历史趋势中有说明的情况下，可以考虑包括 $5\mu\text{m}$ 微粒的分级，在监测时也给出了对应的指标，因此，参考粒子浓度计算公式及欧盟最新药品 GMP 监测指标要求，静态和动态均规定为 29，并注明此处与 GB/T 25915.1 规定有所不同。

对于英制 300 000 级洁净室（区），按照 GB/T 25915.1-2021 给出的公式确定其对应的 ISO 等级和粒子数。但 GB/T 25915.1-2021 的附录 E 中规定 ISO 8.5 级只适用于动态，说明在国际上，该级别已不用于静态测试，而我国医疗器械行业目前仍存在静态 300 000 级（对应 ISO 8.5 级）洁净室，且法规也规定可以在此级别下进行生产活动，其现行粒子数指标亦为静态指标，故本标准中将 ISO 8.5 级对应的指标应用于静态。

6 洁净室（区）物理参数

6.1 温度和相对湿度

《附录》2.2.11 规定“无特殊要求时，温度应当控制在 $18^{\circ}\text{C}\sim 28^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度控制在 $45\%\sim 65\%$ ”，在本标准中将温度和相对湿度的要求修改为与法规相同。

6.2 压差

参考法规要求，增加“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”的说明。

6.3 单向流风速

参考欧盟 GMP 将单向流风速指标修改为 $0.36\sim 0.54\text{m/s}$ ，增加上限要求，防止风速过高导致关键操作区域产生交叉污染，保证 ISO 5 级洁净室（区）空气质量和工作环境的稳定。

6.4 新增参数

气流方向适用于 ISO 5 级洁净室（区），规定应为单向流状态，以保证气流流向不会导致污染风险。

高效过滤器完整性又称高效过滤器检漏测试，测试方法包括光度计法和粒子计数器法，在 GB/T 25915.3-2024 和 GB 50591-2010 中均对两种方法和可接受限值给出了规定，但粒子

计数法两个标准规定的测试具体步骤有所不同，限值也有所不同，考虑到这些方法均有较广泛的应用基础，故本标准规定可使用其中任一方法进行测试，但测试结果应符合对应的限值要求。需要注意的是，测试时应首先确认上游气溶胶浓度符合标准要求，这就要求上游过滤器适宜位置应有测试口以方便测试气溶胶进入上游区域及上游浓度的测量，推荐使用图 1 给出示例的自带取样口及发尘口的过滤器，以方便确认或再确认时的检测。



图 1

6.5 测试方法

现行标准规定物理参数按 JGJ71-1990 进行测试,JGJ71 已被 GB 50591-2010 所替代.ISO 14644-3 也规定了洁净室（区）物理参数的测试方法，ISO 14644-3 最新版已等同转化为我国国标 GB/T 25915.3-2024。考虑到 GB/T 25915.3 中的方法为国际通用方法，故本次修订优先考虑采用 GB/T 25915.3-2024 中的检测方法. 本标准未采用 GB/T 25915.3-2024 中规定的温湿度的检测方法，是因为 GB/T 25915.3 未对具体温湿度采样点进行规定，在使用时可能造成困惑，故仍要求按 GB50591-2010 进行检测。

7、微生物测试

7.1 我国现行药品 GMP 中规定应当对微生物进行动态监测，监测指标如表 7。

表 7 洁净区微生物监测的动态标准⁽¹⁾

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（φ90mm） cfu /4 小时 ⁽²⁾	表面微生物	
			接触（φ55mm） 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	—

注：（1）表中各数值均为平均值。

（2）单个沉降碟的暴露时间可以少于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。

EN 17141：2020附录B关于医疗器械洁净室（区）的微生物控制指南中给出的指标与上表相同。

现行欧盟 GMP 中规定的微生物污染水平分为确认和监测两部分，其中确认包含静态和动态条件，如表 8。

表 8 确认过程中允许的最大微生物污染水平

级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（φ90mm） cfu /4 小时 ^(a)	表面微生物
			接触（φ55mm） cfu /碟
A	无生长		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) 沉降碟应在操作期间暴露,并在最多 4 小时后按需更换,暴露时间应基于回收率研究,并且避免所用培养基干燥。

监测过程则应满足表 9 的要求。

表 9 微生物污染监测的最大措施水平

级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（φ90mm） cfu /4 小时 ^(a)	表面微生物	
			接触碟（φ55mm） cfu /碟 ^(b)	手套印（包括双手 5 个 手指）cfu /只
A	无生长 ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	——
D	200	100	50	——

(a) 沉降碟应在操作期间 (包括设备安装) 暴露在 A 级和 B 级区,并在最多 4 小时后按要求更换 (暴露时间应基于验证,包括回收研究,不对所用培养基的适用性产生任何负面影响)

——对于 C 级和 D 级区,暴露时间 (最多 4 小时) 和频率应基于质量风险管理 (QRM)

——单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 小时。

(b) 接触碟限度适用于 A 级和 B 级区内的设备、房间和洁净服表面。C 级和 D 级区通常不需要进行常规工作服检测,具体取决于该区域的功能。

(c) 应注意, A 级区域如有任何长菌情况都应进行调查。

7.2 空气微生物指标:本标准参考最新版欧盟 GMP,规定对微生物进行确认和监测,其中确认时的测试在不同确认阶段的静态或动态条件下进行,监测在动态条件下进行,这与 2000 版标准相比有所不同。2000 版标准对微生物的监测参考 1998 版药品 GMP 制定,我国 1998 版 GMP 使用当时 WHO GMP 的数值,WHO 推荐的数值标准是动态标准,在其 GMP 中说明无人时也应达到这个标准,而我国 1998 版 GMP 则规定在静态下达到该标准¹⁾。我国新版药品 GMP (2010 版) 又参考上一版 WHO 及欧盟标准将微生物监测的占用状态改为动态,可见对空气中的微生物进行动态监测的必要性。

2000 版标准中规定对浮游菌数和沉降菌数二选一进行测试。在《附录》和《指导原则》中,规定检 (监) 测项目为浮游菌或沉降菌。但在欧盟标准 EN 17141:2020 附录 B 中给出示例,最终灭菌、无菌加工及非无菌医疗器械的微生物监测均建议同时监测浮游菌和沉降菌,最终灭菌医疗器械沉降菌的监测频次可适当降低。而对于浮游菌,则给出了明确的医疗器械产品的推荐监测频次。本标准在资料性附录 B 中给出推荐的两种测试的监测频次,并说明可基于风险对监测频次予以调整。

空气微生物相关指标参考欧盟最新药品 GMP 制定,静态和动态环境下均应符合要求。

7.3 表面微生物指标:本标准增加了对表面微生物测试的要求。本标准中表面微生物限量采用了欧盟最新药品 GMP 的规定。其中设备、房间和洁净服表面可采用接触碟进行试验。表面微生物参考《中国药典》2020 版第四部 9205、GB/T 25916.1-2010 中附录 C 及其他文件进行测试。

¹⁾ 详见《对我国 1998 版 GMP 与欧盟 2005 版 GMP 的比较与分析 (下)》,暖通空调,2007 年第 37 卷第 8 期

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

本标准是对 YY/T 0033-2000 的修订，参与验证单位包括山东省医疗器械和药品包装检验研究院、北京市医疗器械检验研究院、上海市食品药品包装材料测试所和广东省医疗器械质量监督检验所 4 家单位。验证工作针对标准第 7 章规定的内容开展。

各验证单位依据标准草案中引用的试验方法对各项指标开展验证，不同洁净度等级的洁净室（区）至少由两家验证单位分别对两间洁净室（区）进行了测试。测试结果均符合标准第 7 章的要求（详见验证报告）。

验证结果表明标准中所列技术指标是合理的，所列方法具备可行性和可靠性。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

本标准主要参考我国医疗器械相关法规、洁净室（区）相关标准（GB/T 25915、GB/T 25916、GB 50591、中国药典四部 9205）、我国及欧盟药品 GMP、PDA TR13、EN 17141 修订。洁净度等级的划分采用了国际通用的 ISO 洁净度等级，动态指标参考欧盟最新药品 GMP 确定，并在标准中说明了与法规中英制洁净度等级的关系。物理参数中温度、相对湿度、压差与我国法规要求一致；单向流风速参考我国及欧盟最新药品 GMP 进行了修改；换气次数沿用了现行版本的要求；参考我国及欧盟最新药品 GMP、PDA TR13、中国药典四部 9205 的规定，增加气流方向与高效过滤器完整性要求。微生物相关指标与欧盟最新药品 GMP 保持一致。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

《附录》和《指导原则》发布实施后，YY/T 0033 的现行标准中关系质量体系方面的内容已经不再适用。本次修订主要是为了解决几个文件规定的不统一和不一致，尽量不使这些文件矛盾，本标准只涉及洁净室（区）确认及监测方面的要求，由于现行 YY 0033 标准中的确认及监测中的洁净度检测要求被《附录》和《指导原则》引用，我们力求将标准制定成洁净度等级确认及监测方面是相关规定的细化。并与之不相抵触。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

暂无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

本标准建议作为推荐性行业标准发布。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）

标准发布后，在秘书处挂靠单位-山东院网页上开辟该标准宣贯专栏，向监管部门、技术审评部门、检验机构、生产企业、使用单位等公布标准宣贯资料。并视各相关方反馈意见，适时召开标准宣贯会，解答标准中相关技术难点和疑点，指导标准的贯彻和实施，顺利推进标准的过渡。

考虑到新标准增加了高效过滤器完整性的要求，部分企业可能需要对过滤器进行改造以便于测试工作的开展，因此，建议标准发布日期与实施日期至少间隔两年时间，以确保过渡期内生产企业能够完成相关改造工作，有足够的期限完成标准贯彻和实施。

九、废止现行有关标准的建议。

本次修订的版本将代替 YY/T 0033-2000。本版标准实施后，YY/T 0033-2000 将废止。

十、涉及专利的有关说明

无。

十一、强制性行业标准所涉及的产品、过程或者服务目录

无。

十二、其他应予说明的事项

无。

全国医用输液器具标准化技术委员会

2024 年 7 月

