

ICS 11.040.20

CCS C 31



中国医疗器械行业协会
China Association for Medical Devices Industry

团 体 标 准

T/CAMDI XXXX—XXXX

最终灭菌医疗保健产品生产环境的微生物 及粒子控制和监测

Terminal Sterilized Healthcare Products Manufacturing Environment Microbe And
Particulate Control And Monitoring

(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。

(注意：该表述在标准审定前的任何阶段不得删除)

XXXX-XX-XX发布

XXXX-XX-XX实施

中国医疗器械行业协会 发布

目 次

前 言	3
引 言	4
1 范围.....	5
2 规范性引用文件.....	5
3 术语和定义.....	6
4 质量管理体系.....	7
5 通则.....	8
6 建立环境监测程序时需考虑的因素.....	9
7 采样计划.....	10
8 环境监测方法.....	11
9 微生物表征.....	14
10 设置警戒限和行动限.....	15
11 趋势分析.....	15
12 环境监测超限状况的调查.....	16
13 计划内和计划外的中断事件.....	17
附录 A（资料性）本文件相关的法规和标准索引	19
附录 B（资料性）国内外洁净环境等级对应表	21
参考文献	26

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。

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专利的责任。

本文件由中国医疗器械行业协会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会医疗器械包装专业委员会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件首次发布于XXXX年XX月。

引 言

为规范最终灭菌医疗保健产品生产环境的微生物及粒子控制和监测的管理，并根据《医疗器械生产监督管理办法》，参照《医疗器械生产质量管理规范》及其附录和洁净室环境控制相关的标准，制定本文件。

本文件的目的是为最终灭菌医疗保健产品生产环境中的微生物和粒子提供控制和监测的指导。

本文件从建立环境监测的要求，执行环境监测项目，对监测结果的分析 and 异常处理等方面对最终灭菌医疗保健产品生产环境的微生物及粒子控制和监测提出了明确要求和指导，用于指导通过最终灭菌实现产品无菌的医疗保健产品的制造商监测其生产环境。

最终灭菌医疗保健产品生产环境的微生物及粒子控制和监测

1 范围

本文件是关于最终灭菌医疗保健产品生产环境的活性粒子(即微生物)和非活性粒子的控制和监测。按照现行适用的质量体系法规要求：在医疗器械的制造过程中，必须建立适当的环境，并且对环境进行维持和监控。本文件的范围包括以下类型的活性粒子（微生物）和非活性粒子的监测：

空气（活性粒子和非活性粒子）
 物体表面（活性粒子）
 工艺用水（活性粒子）
 工艺用气（活性粒子和非活性粒子）

产品生产过程中的人员监控，产品监控，压差，温度影响以及湿度变化、及工艺用水和工艺用气的化学等其它指标不在本文件的范围内。

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 25915.1—2021，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—2021，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—2010，洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动

GB/T 25915.5—2010，洁净室及相关受控环境 第5部分：运行

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

GB/T 25916.2—2010，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 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/T 13277.1—2023，压缩空气 第1部分：污染物净化等级

GB/T 13277.2-2015，压缩空气 第2部分：悬浮油含量测量方法

GB/T 13277.3-2015，压缩空气 第3部分：湿度测量方法 B/T 13277.4,2015，压缩空气 第4部分：固体粒子测量方法

GB/T 13277.7,2015, 压缩空气 第7部分: 活性微生物含量测量方法

GB/T 19973.1—2023, 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的确定
中国药典

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 行动限 Action level

用户设定的参数值, 当超过该值时, 需要立即干预, 查明原因并采取纠正措施。

[来源: GB/T 25915.2-2021, 3.3]

3.2 警戒限 Alert level

用户设定的参数值, 偏离正常条件时可给出早期预警。当超过该值时, 宜加强关注或采取纠正措施。[来源: GB/T 25915.2-2021, 3.4]

3.3 生物负载 Bioburden

产品上或产品中存活微生物。产品和(或)无菌屏障系统表面或内部存活微生物的总数。

[来源: ISO 11139: 2018,3.23]

3.4 分级 Classification

按技术要求评定洁净室或洁净区洁净度水平的方法。

注: 洁净度水平应以 ISO 等级浓度来描述, 它代表单位容积空气内最大允许粒子浓度。

[来源: GB/T 25915.1-2021, 3.14]

3.5 污染物 Contaminant

对产品或工艺有不良影响的粒子、非粒子、分子或生物体。

[来源: GB/T 25915.4-2010, 3.5]

3.6 受控环境 Controlled environment

指定区域, 其中活性粒子和非活性粒子的来源受特定方法控制。

3.7 超限 Excursion

用于表示已超出警戒或行动限的术语。

3.8 微生物表征 Microbial characterization

微生物分类的过程。

3.9 监测 Monitoring

测量的变量并将获得的值与过程指定的值进行比较。

3.10 监控程序 Monitoring program

根据确定的方法和计划通过测量进行观察，以检测运行状态的变化，提供过程支持，并提供正常运行性能的证据。

3.11 粒子 Particulate

具有规定物理边界的微小物质。增加来源。

3.12 活性粒子 Viable particulate

携带一个或多个活微生物、或其本身就是活微生物的粒子。

[来源：GB/T 25915.6-2010,2.142]

4 质量管理体系

4.1 文件

4.1.1 应规定最终灭菌医疗保健产品生产环境的确认、日常监测程序和接受标准。

4.1.2 本文件所要求的文件和记录应由指定人员进行评审和批准（见 4.2.1）。

注：文件和记录可参见GB/T 42061的适用条款。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和满足本文件要求的职责和权限，可按 GB/T 42061 适用的条款将职责分配给胜任的人员。

4.2.2 若本文件的要求由具有独立质量管理体系的多个组织承担，则各方的职责和权限应加以规定。

4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。

注：程序可参见GB/T 42061的适用条款。

4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。

注：这些程序可参见GB/T 42061的适用条款。

4.3.3 应规定用于满足本文件要求的所有设备（包括测试仪器）的校准程序。

注：程序可参见GB/T 42061或GB/T 19022的适用条款。

4.4 测量、分析和改进

应规定对监测结果的趋势分析，以及对结果不合格时的控制以及纠正、纠正措施和预防措施的程序。

序。

这些程序可参见 GB/T 42061 的适用条款。

5 通则

5.1 通常控制生产环境,一般情况下都是根据 GB/T 25915.1 中规定的粒子的监测和控制进行分类。微生物和粒子的水平不一定直接相关,但可以认为任何粒子都可以携带微生物。

5.2 环境监测有助于证明实施于受控环境控制措施的持续适合性,也可以作为支持已经确认的灭菌过程的更完整的控制和监测系统。环境监测应该在已确定控制措施的区域中进行。

5.3 环境监测用于评估目前的清洁状态(从粒子大小、数量来评估)以及随着时间的推移清洁度的稳定性。在生产过程中,日常活动及其对环境的影响将会发生变化,取决于人员,材料,部件,包装等的活动水平。季节变化也可以引起环境变化。在任何时间点超出环境负荷的变化都会影响维持清洁度要求的生产区域控制系统。

5.4 为了微生物控制的目的,受控环境并不一定必须满足 GB/T 25915.1 定义的要求。但是要全面地考虑产品的其他特性,基于 GB/T 25915.1 的要求建立受控环境。大多数最终灭菌产品不是使用无菌工艺生产的,可预期在环境中会出现微生物。因此,采样策略和对超限响应可能比无菌工艺具有更显著的差异。对于最终灭菌产品,重点是长期趋势,包括季节变化,而不是孤立事件。虽然警戒限和行动限需建立,但超限的影响(在控制良好的过程中)很少会与产品生物负载的增加直接相关。长期的环境监测数据趋势提供了持续控制状态的证据,以支持经确认的灭菌过程。

5.5 受控环境的风险评估在建立和维护环境监测项目中起着重要作用。风险评估应该是一份有生命力的文件,应该定期进行审查,以维持有效状态,因为它可能会影响控制措施或监测计划的执行方式。全面的环境监测计划需要深入分析制造过程。这种分析通常包括风险评估,以确定生产环境影响产品质量的潜力,包括存在活性和非活性粒子。该计划应设计用于监测选定的环境控制参数,检测不利条件并成为质量管理体系的组成部分(见 GB/T 25916.1 的 5.1)。

5.6 开发环境监测项目时应考虑以下几点:

- a) 产品灭菌要求(例如无菌液路,无菌内容物);
- b) 最终灭菌的确认方法(如蒸汽,辐射,环氧乙烷,干热);
- c) 适用标准和规定的要求(例如GB/T 25915);
- d) 监测的环境控制参数(粒子,微生物水平等);
- e) 水质监测(若适用);
- f) 压缩空气监测(若适用);
- g) 可能影响环境控制的因素(季节变化,人员数量,物流,相对湿度,消毒剂和使用方法等);
- h) 采样计划(采样点数和频率);
- i) 环境监测方法的选择和方法确认(若适用);
- j) 微生物表征;
- k) 警戒限和行动限;
- l) 趋势要求;

- m) 处理超限的过程；
- n) 在计划内和非计划内的中断后，对受控环境恢复的要求。

6 建立环境监测程序时需考虑的因素

6.1 受控环境和/或环境监测结果受多种因素的影响，并反映了采样时的控制状态。粒子通常不会均匀分布，并且其随着时间波动，因此单个数据不能代表典型的环境条件。应更多地关注结果的趋势和一致性，而不是单个数据。

6.2 可影响受控环境和/或环境监测结果的一些常见因素，在制定环境监测程序时应加以评估，包括：

- a) 设施设计 - 如气流流型，压差，建筑材料，人流物流，出入口和设备放置等设计因素可能会影响受控环境。例如，通过该区域的人流物流可能产生比生产区域的其余部分更紊乱的气流流型。如果该区域含有能够脱落粒子的材料，那么可以考虑将其选择为监测点。
- b) 监测状态-静态监测可能提供与设施设计和性能有关的有用信息，但动态条件会对环境控制产生更大的负荷（见 GB/T 25916.1 的 5.3.2.3）。定期的静态采样，例如大清洁或维护事件后，可能有助于评估环境基线是否产生了变化。
- c) 监测方法-使用不同方法的环境监测结果会有很大差异，因此，当方法变更时重新评估采样点的警戒限和行动限相当重要。粒子计数应使用能精确测量的、经过校准的、且偏差较小的仪器。微生物监测结果可能变化很大，变化的来源包括采样技术，样本量或暴露时间，微生物在环境中的分布以及用于培养和计数微生物的方法。
- d) 采样位置 - 靠近入口，出口，人流物流活动频繁的区域和容易破坏气流流型的其他特征的采样位置往往具有较高水平的粒子（见 GB/T 25915.4 的附录 D.1.2）。直接位于高效过滤器下方或靠近高效过滤器的采样位置可能含有较低水平的粒子。
- e) 采样时间 - 采样时的环境控制系统的负荷水平影响环境监测结果。交接班时或受控环境中活动最频繁的时期往往是环境监测结果的最差情况（见 GB/T 25916.1 的 5.3.2.3）。
- f) 微生物的分布 - 受控环境中的微生物水平在给定区域或时间内通常不是均匀的（正态分布）。因此，在生产区域的初始风险评估期间，重要的是对采样点选择进行评估，建立并形成文件。应定期对风险评估进行审查，因为这可能表明需要调整采样点。
- g) 设备-在受控环境中使用的设备的运输、安装、操作和校准会产生可能影响 EM 结果的粒子，例如气动设备排气（参见 GB/T 25915.5 的 4.4 和附录 D）。
- h) 材料-进入受控环境的材料如果处理或清洁不当，可能会运输污染物，例如纸板、纸张、托盘、未密封的木材。制约在受控环境中清洁材料的能力的因素会影响环境监测结果。材料应适用于有效和频度的清洁。
- i) 洁净服要求-洁净服要求对于受控环境是一个影响因素，这个影响因素来自于皮肤和衣服并可能释放到受控环境中的粒子数量。实施更衣程序之前需要考虑的关键问题见 GB/T 25915.5 的附录 B。

- j) 个人卫生-与人员有关的大多数微生物来源于皮肤和衣服。人员还通过打喷嚏,咳嗽,说话和接触表面来污染环境。洗手、手部消毒和手套使用可减少通过触摸而造成的微生物转移(见 GB/T 25915.5 的附录 B.1 和 C.4)。
- k) 人员培训-人员培训会对环境产生影响。例如,快速活动可以比谨慎的和有条不紊的活动产生更高水平的粒子(见 GB/T 25915.5 的附录 C.6)
- l) 清洁/消毒方法 - 所用清洁方法的有效性可能会对环境监测结果产生直接影响。使用消毒剂时,消毒剂的有效性取决于消毒剂的类型,使用浓度、使用方法、表面类型、温度和接触时间(见 GB/T 25915.5 的附录 F.5.3)。
- m) 清洁频率 - 清洁频率应足以保持所需的清洁度,并可根据需要进行调整。
- n) 清洁和/或消毒残留物 - 清洁剂、消毒剂和消毒剂可能会在表面留下残留物,这些残留物会在测试表面时抑制微生物的生长,进而影响准确的结果。可能需要使用中和剂来抵消这种影响(见 GB/T 25915.5 的附录 F.5.3)。
- o) 施工 - 在受控环境中或附近的施工活动会增加邻近区域的污染。受控环境应与相邻的施工活动隔离开来,并应考虑额外的监测以确定其有效性。
- p) 维护和维修 - 维护和维修活动可能会引入污染物,如果控制不当并且没有进行适当的清洁和/或消毒(见 GB/T 25915.5 的附录 D.5)。
- q) 环境事故和紧急情况 - 受控环境中的紧急疏散和恶劣的污染事件(设备故障,生物危害等)可能会对环境监测结果产生重大影响(见 GB/T 25915.5 的附录 F.7.6)。
- r) 水分和过量水分 - 水分或过量水分会促进微生物的生长。大气相对湿度可能会季节性升高或在特定地理位置升高。设计环境监测程序时应考虑这些条件。
- s) 初始适用条件的变更 - 应实施受控环境变更评估系统(例如添加设备或人员,或改变制造过程)以评估这些变更的影响。
- t) 人员活动 - 使用手机,使用化妆品,裸露身体的穿孔,使用个人音乐播放器(耳塞或裸露电线)等操作可能会影响环境。

7 采样计划

7.1 采样计划应根据所需的控制水平进行调整。应确定可能的粒子来源和待监测区域的重要性并用于确定采样计划。使用风险评估工具,如失效模式和影响分析(FMEA)以及危害分析和关键控制点(HACCP)可能有助于确定采样计划要求(见 GB/T 25915.5 的附录 A.2.1)。选择采样计划的每个要素的基本原理应该形成文件并在抽样程序中实施。

7.2 采样计划应考虑以下要素:

- a) 潜在的过程/产品风险 - 采样计划应根据保护过程和产品所需的控制水平来定制。灭菌模式可能会影响这一过程。
- b) 采样地点选择 - 采样地点应该是有意义的,所选地点的理由应该形成文件。采样位置的确定应基于产品暴露(或潜在暴露)于受控环境。采样网格可能是合适的。

- c) 采样场地危害性 - 产品直接暴露于环境的场所应被视为更为重要。采样点的确定应基于产品暴露（或潜在暴露）受控环境的。对于活性样本，应在产品已经或暴露在受控环境中最长或最显著时间的区域或工作表面采样。
- d) 采样频率应足以让人们很好地了解环境控制的有效性。监测频率还应允许检测制造环境条件的变化，例如，由于季节变化、主要制造工艺或人员变动。例如；使用生物负载依赖性灭菌方法（如辐射）确认的产品可能需要比使用保守或过度灭菌方法灭菌的产品更频繁的采样。
- e) 采样点的数量 - 在确定某一地区将采取的样本数量时，产品潜在风险应该是一种因素。其中一种选择是使用 GB/T 25915.1 取样计划，用于洁净室和相关受控环境的空气粒子采样方法。在日常监测中，采样地点的数量应基于对要监测的受控环境的评估，考虑抽样地点选择和相关产品风险。通常情况下，更多采样点将提高检测变化的置信度。
- f) 采样方法 - 采样方法应定义使用的方法
- g) 运行状态——在受控环境动态时进行的采样代表了生产过程中存在的环境条件。在受控环境静态时采集的样本可用于证明清洁和消毒的持续有效性以及供应给环境中的空气状况。
- h) 基准线与常规监测频率-在制定环境监测计划时，没有历史记录设施应以更高的频率（例如，每天、每周、每月）进行更广泛的资格测试。一旦基线测试完成，采用缩减采样计划进行常规监测可能是合适的。监测的频率、位置和类型应设计为提供有关常驻菌群的长期历史数据，并提供环境变化的早期指示。
- i) 非常规采样-采样计划应说明可能需要额外取样的条件，如工艺变更、施工或突发状态，以及何时适合返回常规采样计划。根据基准线结果，可能不需要进行常规的真菌监测。但是，应考虑进行真菌监测，以监测施工清洁的有效性。

8 环境监测方法

8.1 粒子监测

空气、压缩空气的粒子通常是微生物的携带载体，除考虑粒子本身对产品性能的影响，对最终灭菌医疗保健产品的生产环境，需要考虑空气、压缩空气中粒子携带生物负载对产品灭菌过程所达到的无菌保证水平的影响以及产品上细菌内毒素的影响。

8.1.1 空气中粒子监测

受控环境的分类（见 GB/T 25915.1）通常以空气粒子控制水平为基础。在这种情况下，这种监测是环境监测计划的必要部分。GB/T 25915.1 的附录 B 规定了空气粒子仪器和测试的要求。GB/T 16292 规定了空气悬浮粒子浓度的测试方法。

8.1.2 压缩空气中粒子监测

存在于大气中的有机微生物通常被认为是固体污染物，这些有机微生物借助于多种途径进入压缩空气。若压缩空气作为工艺用气使用可能影响环境或产品，考虑到压缩空气对最终灭菌医疗保健产品生物负载的影响，对压缩空气中的粒子宜按照 GB/T 13277.4 固体粒子测定方法进行监测。

8.2 微生物监测

空气，物体表面，工艺用水和工艺用气微生物监测应被视为综合环境监测计划的一部分。用于常规监测的微生物采样方法应该与受控环境检测时使用的采样方法相同，或者应了解不同采样方法之间的关系（参见 GB/T 25916.1 的 5.3.3）。如果抽样方法发生变化，则应对采用不同方法获得的结果及影响进行比较，并评估对警戒限和行动限的影响。选择的培养基类型和培养条件应与预期的微生物类型（见 GB/T 25916.1 的 5.5.2）相适应。通常在受控环境中，预期的微生物类型包括来自人类皮肤和土壤微生物的分离物，其可能进入受控环境。GB/T 19973.1 中提供了培养基和培养条件的相关信息。

8.2.1 浮游菌/沉降菌监测

取样方法，设备（如果适用），取样速率和持续时间可影响浮游菌监测结果（见 GB/T 25916.1 的 [2], [10], 附录 A.3.2 和 GB/T 25915.5 的附录 F）。当方法改变时，应评估对先前微生物警戒和行动限的适当性的影响。常见的空气微生物监测方法是沉降碟法和浮游菌法，包括以下内容：

狭缝式冲击器 - 通过真空将空气通过圆顶上的狭缝吸入慢速旋转的琼脂平板（通常为 150 毫米）。该板的运动在狭缝冲击器中是独一无二的，旨在指示在采样过程中微生物何时被回收。流量和时间可以校准。

筛式冲击器 - 筛式取样器使用真空以经校准的流量通过具有大量相同尺寸的孔的金属板吸取空气，并将含微生物的粒子冲击到可支持微生物生长的培养基。

离心式冲击器 - 离心式取样器通过以测量速度旋转的叶轮将空气吸入取样器。叶轮产生一个离心力，将空气向外引导并形成中央真空。粒子从气流中抛出并进入固体介质表面。

沉降碟 - 培养皿在受控环境内保持打开一段时间（通常 1 至 4 小时），然后盖上培养皿并进行培养。培养皿平板暴露的空气量是未知的，因此结果以暴露时间进行汇报。但长时间的暴露，平板上培养基介质脱水的因素（例如对于静态空气 > 4 小时或对于动态气流如层流条件 > 30 分钟）会对结果产生负面影响。

GB/T 16293 规定了医药工业洁净室（区）洁净厂房、洁净实验室等的浮游菌测试方法，GB/T 16294 规定了医药工业洁净室（区）洁净厂房、洁净实验室等的沉降菌测试方法。

8.2.2 表面微生物监测

表面微生物监测方法应适合被监测表面。所使用的培养基应该适合于培养在取样地点可能遇到的微生物菌群，并且如果期待测表面上有抑制性残留物质，则需要中和剂去除这些物质的抑菌影响。

接触板/柔性膜 - 使用接触板进行表面取样是最常用的方法。这些接触板以琼脂培养基填充的方式使得当琼脂培养基凝固时它在接触板的上方形成可按压在测试表面上的圆顶。琼脂培养基可以使用柔性薄膜，并以与接触板类似的方式使用。这种方法可能不适用与整个表面难以接触的不规则表面。

擦拭 - 使用擦拭子进行表面采样，通常只在接触板不适合接触的不规则表面上进行。由诸如棉花，人造丝，涤纶或海藻酸钙的材料制成的无菌拭子用洗脱介质润湿并且在限定的表面区域擦拭。或者，将界定的表面区域弄湿并且使用拭子来对湿润区域进行取样，从而促进微生物吸附到拭子上。然后将拭子置于液体培养基中或通过洗脱拭子的介质并测试介质中微生物数量来测定微生物水平。拭子检测的结果可能受到擦拭方法及介质的影响。

表面漂洗 - 表面漂洗技术最适用于用其他方法难以进行测试的大型表面，例如罐体的内表面。通常使用无菌水作为冲洗溶液，并对冲洗溶液通过膜过滤方法进行测试。

注：中和剂（例如卵磷脂和吐温 80）通常添加到接触板或转移介质以帮助中和可能存在被测试的表面上的消毒剂残留物。

8.2.3 工艺用水微生物监测

工艺用水通常直接用于生产过程，例如涂层制备或产品清洁，或者间接地用于生产工作区的清洁。无论用途如何，应确定并维护每个生产过程中使用的水质要求。进行总活菌数的监测以证明工艺用水保持在适当的水平以确保产品微生物污染的可能最小。当工艺用水中内毒素水平可能对产品质量或安全性产生不利影响时，也应进行细菌内毒素检测。水质的要求应根据生产过程的风险评估确定。水质的监测频率应根据工艺步骤的关键程度决定。水质监测的频率应根据工艺用水净化系统的微生物控制水平决定。如果历史测试结果显示一致的微生物控制水平，则可以随着时间的推移降低测试频率。

应考虑所有这些因素，并应采用基于风险分析的方法来评估基于环境质量潜在影响的控制水平。有些产品具有明确的水质监管要求和法规要求。

购买用于生产的水质量应进行评估，以确定其是否足以满足其预期用途。根据对生产过程的风险评估，也可以根据工艺用水的品质证明验证水质。生产过程使用的工艺用水的微生物控制需包括：

- a) 工艺用水系统的过程确认，包括重大水系统改变后的初次确认和重新确认
- b) 建立水系统的维护和消毒程序，包括频率。一旦在水系统中形成生物膜，那生物膜的移除可能非常困难或无法移除。需要建立消毒和监测频率，以尽量减少生物膜形成的概率。
- c) 制定工艺用水中微生物总菌数和细菌内毒素水平（如果适用）的警戒限和/或行动限。
- d) 工艺用水的常规监测程序
- e) 确定生产区域布局中的工艺用水取样点
- f) 工艺用水的取样，储存，运输和测试程序

总之，应将工艺用水视为潜在的微生物污染源并加以控制，以减少生产过程中水的使用所产生的相关风险。

在适当的情况下，应制定水的取样和测试程序（如，运用无菌技术防止污染），参见中国药典对纯化水、注射用水、灭菌注射用水的监测要求。

8.2.4 工艺用气微生物监测

许多在受控环境中生产的医疗保健产品的设备需要压缩空气辅助以实现相应的设备功能。工艺用气可能是粒子污染的潜在来源，尤其是当工艺用气气源来自于受控环境之外。

一般来说，压缩气体的质量应该达到或好于受控环境中的空气质量。用合适的空气过滤器以控制可能进入受控环境的粒子数量。使用过程中和使用完成后的工艺用气最好排放到受控环境之外。

为减少微生物的潜在影响，在设计工艺用气系统时应考虑以下项目：

- a) 建立合适的措施以降低工艺用气的湿度和碳氢化合物含量（包括适当的排水以防止微生物滋生）；
- b) 建立日常工艺用气设备维护程序，包括记录的维护时间表。

当使用末端空气过滤器时，通常情况下，对过滤器的过滤效率或受控环境区域的监测通过执行常规粒子监测即可。但必要时，需要使用碰撞/冲击/过滤采样器的取样装置来监测工艺用气微生物水平（有关进一步的指导，请参阅 GB/T 25916.1 附录 A 和 B。）。

用于监测工艺用气的测试方法，采样计划以及警戒限和行动限的设定应基于环境监测计划内采样点的风险评估。直接或间接接触部件和产品的压缩气体应该作为风险评估的关键点。

在适当的情况下，应制定工艺用气样品的取样和测试程序（参见 GB/T 13277.1，13277.7）。

9 微生物表征

9.1 在制定环境监测程序和进行生产过程的风险评估时应考虑微生物特性。常规微生物表征有助于检测微生物菌群中的变化以及在出现偏差时的原因分析。作为环境监测程序的一部分，微生物表征的程度应基于其地点的关键性。微生物表征的程度还应考虑在此环境条件下生产的产品的灭菌方式。

环境监测分离株的典型微生物表征方法包括菌落形态、细胞形态、染色特性、选择性培养和通过表型或基因型系统在属和种水平上进行微生物鉴定。有关这些方法的详细信息如下：

a) 菌落形态 - 当获得菌落计数时，这些信息很容易记录。描述菌落形态有些主观，包括菌落的颜色、形状、大小、质地、边缘、高度和其他物理上可观察的特征。仅凭这些信息是无法进行有效的趋势分析的。它通常可用于区分细菌和霉菌分离物，并初步确定平板上的菌落是否可能是相同的微生物。

b) 细胞形态学和染色 - 细胞形态学技术，例如湿法和革兰氏染色，经常用于微生物表征。这些方法的好处是它们只需最少的设备和时间，并且可以提供关于通常微生物表征的有价值的信息。通过物理描述和湿片进行真菌（即霉菌和酵母）表征，对于大多数分离株来说已足够。

c) 选择性培养和差异培养基 - 培养基和/或生长条件可以抑制特定微生物的生长、选择某些微生物、或有助于区分某些微生物与其他微生物(如颜色)，可有助于微生物表征。

d) 微生物鉴定系统 - 如果需要更多信息，可以使用各种表型和基因型方法。当需要进行根本原因调查时，至少对属进行鉴定，这有助于确定微生物污染的潜在来源。

由受控环境产生的常见革兰染色或细胞形态学结果及其典型来源列于表 1。

表1 来自受控环境的常见分离物

革兰染色结果或细胞形态	典型来源
革兰阳性球菌	人体
产孢菌类： 革兰阳性杆菌 革兰染色不定杆菌	土壤和纸板
不产孢菌类：	土壤、纸板、人体皮肤和头发

革兰氏阳性杆菌 革兰染色不定杆菌	
革兰氏阴性杆菌	水和其他含水液体/溶液
酵母菌	土壤和纸板
霉菌	土壤、纸板和空气系统

10 设置警戒限和行动限

10.1 为选定的环境参数设置水平是评估环境当前控制状态和调查随时间变化的必要做法。这是一个简单而有力的指标，用于确定何时应采取深思熟虑的行动来使环境恢复到可接受的环境控制状态。

10.2 警戒限和行动限必须是有意义的，应被设置为调查随着时间缓慢发生（漂移）的环境变化和潜在的环境失控。通过使用双层系统可以提高评估生产环境变化的灵敏度。第一级或更低级别（警戒）表明该地点的环境状况可能偏离历史控制水平。第二级或更高级别（行动）表明该地点的环境状况已经超过了既定的控制水平。虽然有多种方法来建立警戒限和行动限，但推荐的方法是利用受控环境的历史数据。这将反应该地点生产过程中环境控制的实际表现情况。考虑产品的风险并评估环境微生物水平变化可能对产品产生的潜在影响同样很重要（若有）。虽然洁净室行业标准提供了有关建立控制水平（GB/T 25915.1 和 GB/T 25916.2）的统计方法的信息，但仅为有限的规范性指导，特别是对于微生物控制水平。

10.3 新建或改装的受控区域可根据具有类似设计和控制的环境或根据制造商运行的类似区域设定粒子的临时警戒限和行动限。还可以根据与预期洁净度等级相关的行业标准设定等级，例如：5级、7级。GB/T 25915 提供了也可采用非活性粒子和活性粒子的信息。由于数据是在工艺验证过程中（通常在一段时间内）获得的，因此应相应地修改警戒限和行动限。程序文件应规定如何设置临时限度（警戒限和行动限）以及何时应根据历史数据审查其适当性。

10.4 应定期审查警戒限和行动限，以确定它们是否仍然适用。建议至少每年进行一次审查。

11 趋势分析

11.1 环境监测程序通常在长时间的监测过程中会产生大量数据，并且能及时发现粒子控制中的漂移。趋势图或图表是评估数据和检查反映控制效果的事件或趋势的有效方法。图表显示了结果随时间的变化，趋势和超限状况很容易被看到。控制图可用于评估受控环境粒子控制的效果。

11.2 趋势分析可以从历史表现中发现短期和长期漂移，并且能够在观察值达到统计显著性之前指示潜在的超限。短期趋势（例如每月或每季度）可能有助于发现潜在问题。长期趋势（例如每年）记录总体控制状态，显示平常的结果变化和可能得季节性变化。变化程度是决定受控状态的关键因素，在更受控的环境中变化程度会变得更小（例如：ISO Class 5 比 ISO Class 8 的变化程度更小）。

11.3 形成文件的程序应该规定如何执行趋势和定期向负责人员通报及更新环境监测趋势的系统。趋势分析程序应该说明不利的趋势和对这些不利趋势的应对措施。应该同时考虑结果数量和同一时间段内其他相关地点的结果数量。无法量化的结果（如扩散的微生物或 TNTC [数量太多无法计数]）应以一致的方式处理或进行趋势分析（若适用）。

12 环境监测超限状况的调查

12.1 总则

12.1.1 每个程序需要确定什么原因造成环境监测的偏移和采取适当的行动。虽然各种可行和不可行的行动限和相关行动会有所不同，但本章还包括一些共同的概念和信息。每个设施都有责任确定造成环境监测的超限的原因以及所采取的适当措施。尽管各种可行和非可行的水平以及相关的行动会有所不同，但本条款中包含了一些常见的概念和信息。

12.1.2 环境微生物监测数据仅反映了采样时的情况。微生物测试样品需要进行培养，并且通常要在采样后几天才能获得测试结果。在此期间，在受控环境中进行的清洁和其他改变可能会消除最初超限的原因，因此可以使用重新采样来确定是否存在持续问题，但不能用于证实或否定最初的超限。粒子的超限通常是实时发生的，这允许了更多的实时调查和行动。

12.1.3 进行调查的目的之一是评估对产品的潜在影响程度。行业经验是，环境中的微生物与产品上的微生物之间通常没有明确的相关性。这是因为影响环境的因素不同于那些更直接影响产品生物负载的因素，例如处理，清洁和静电控制。虽然环境监测超限对产品的生物负载有潜在影响，这取决于来源和位置，但不应假设所有环境监测超限都会对产品有直接影响。

12.1.4 最终灭菌工艺具有固有的安全因素，有助于克服微小过程变化（例如环境监测超限）可能对产品无菌产生的潜在影响。当灭菌过程采用过度杀灭法时，会有额外的安全性。

12.1.5 环境监控超限调查的另一个主要目的是确定可能的原因和任何适用的纠正措施。此外，将环境监测程序的其他方面作为一种预防措施进行评估可能是合适的。

12.2 调查的概念

12.2.1 由于产品和过程数量庞大，没有单一的确定方法来调查和应对超限。制造商有责任提供风险评估和针对超限采取措施的理由。

12.2.2 警戒限的超限可能不会作为单个事件触发调查。通常重新取样是为了证明超限是一个孤立的事件，而不是系统性的问题。在同一区域重复出现超限报警可能会将事件升级为行动限的超限。

12.2.3 达到行动限的超限通常需要调查和一定程度的行动。与单个事件相比，反复出现的一系列超限的调查通常更广泛。调查应彻底记录并解决潜在的根本原因。即使进行了彻底的调查，也通常无法最终确定单次超限的根本原因。

12.2.4 在进行调查时，需要考虑章节 6 中列出的可能影响环境监测结果的因素。在调查过程中可能涉及的其他项目有：

- a) 可能连续几天进行额外采样；
- b) 确定环境控制系统或程序是否发生故障；

- c) 评估对灭菌过程，产品，材料或部件的潜在不利影响；
- d) 确定超限是否可能是更广泛问题的迹象；
- e) 在超限发生期间该区域最近进行的维护活动；
- f) 审查生产人员在粒子控制相关活动方面的培训；
- g) 审查人员行为；
- h) 生产人员对超限潜在原因的投入；
- i) 检查潜在来源的位置；
- j) 审查生产环境中使用的其他材料的储存和处理方法；
- k) 原材料或组件的评估；

此外，仅针对活性粒子的超限有：

- a) 在测试实验室正确处理，测试和培养样品；
- b) 可能受到影响的非无菌产品的生物负载测试；
- c) 来自同一天的其他采样点和其他测试的微生物测试结果；
- d) 在超限中出现的微生物特征；

应记录调查结果和结论；

将最终灭菌产品的无菌检查作为环境监测超限调查的一部分是不合适的。

12.3 基于调查结果所采取的措施

12.3.1 调查可能产生纠正措施，必须记录这些措施及其依据。一般不建议采取停止生产等措施，除非有证据表明产品已经超出经确认的灭菌过程的能力。

12.3.2 受控环境的额外清洁和/或消毒以及生产人员的额外培训或再培训通常包含在纠正或预防措施中。可能有必要考虑当前警戒限和行动限的持续适当性。

13 计划内和计划外的中断事件

根据中断的类型和时长，可能有必要评估能影响生产受控环境完整性的计划内或计划外事件。

计划内的中断包括事先已知的事件，因此可以主动将受控环境和/或制造产品的潜在风险降至最小化（例如，定期空气处理单元过滤器更换，日常预防性维护）

计划外的中断包括：意外的全部或部分断电，漏水，自然灾害，计划外人员疏散，火灾或任何意外或异常情况。

应考虑建立初始房间恢复率，以供停电或关闭时参考（见 GB/T 25915.3 的附录 B 和 GB/T 25915.5 的附录 F.7.6）。

13.1 中断事件的影响

任何中断的影响将取决于事件的范围，持续时间和类型。根据生产的产品，无论中断类型如何，都需要一定程度的风险评估和/或评价。要考虑的项目可能包括：

- a) 中断是计划好的吗；
- b) 中断的性质是什么；
- c) 中断的持续时间是多久；
- d) 哪些区域受到中断的影响；
- e) 在中断期间和中断后受控环境规范是否符合；
- f) 生产人员是否受到中断的影响；
- g) 在中断期间，产品是否暴露（不受保护）或受到潜在影响；
- h) 在中断期间/中断后，生产受控环境的有效状态是否已经改变；
- i) 已采取了哪些措施来尽量减少中断的影响。

13.2 中断后恢复生产之前的活动

在停产中断后恢复生产前，应评估受控环境的完整性。在恢复生产活动前需考虑的事项包括：

- a) 生产环境在启动前是否有足够的恢复期；
- b) 生产环境是否进行了适当的清洁；
- c) 在生产启动前或同时生产是否进行了必要的重新鉴定测试；
- d) 是否有数据支持生产受控环境在规定范围内（例如，环境已被重新监测，重新鉴定等）；
- e) 在收集所有生产受控环境规范（例如空气活性或非活性结果，物体表面活性结果）之前，在“有风险”条件下的恢复生产是否进行风险评估和/或评价。

13.3 文档

应建立程序，就如何应对计划内或计划外的中断提供具体说明，如果可能，应明确规定措施，以尽量减少对受控环境的任何影响。应明确记录所采取的措施和所有理由，包括产品处置的控制和描述。

附录 A
(资料性)

本文件相关的法规和标准索引

A.1 总则

下列文件包含了可用于证实符合本文件要求的法规和标准。使用表A.1所列法规和标准时，对于标注及未标注日期的版本，使用时都应引用最新的版本，因为最新版本代表了法规和标准最新的要求。

列入表A.1中的法规和标准可从标准技术组织、行业协会或国家标准机构获得。本附录并未包括所有的方法和程序。

A.2 环境监测有关的法规和标准

表A.1 环境监测法规和标准索引表

属性/特性	参考标准	标题	
设计	GB 50073-2013	洁净厂房设计规范	
	GB 50457-2019	医药工业洁净厂房设计标准	
	GB/T 25915.4-2010	洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动	
施工及验收	GB 50591-2010	洁净室施工及验收规范	
	GB 50243-2016	通风与空调工程施工质量验收规范	
	药品GMP指南 第2版	厂房设施与设备	
运行	GB/T 25915.5-2010	洁净室及相关受控环境 第5部分：运行	
确认及监测	YY/T 0033	无菌医疗器械生产洁净室（区）确认及监测要求	
通用	GB/T 25915.3-2024	洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法	
	中华人民共和国药典通则2020年版 四部指导原则 9205	药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则	
	GB/T 25915.6-2010	洁净室及相关受控环境 第6部分：词汇	
空气	悬浮粒子	GB/T 25915.1-2021	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 25915.2-2021	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 16292-2010	医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法
	微生物	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
		GB/T 25916.2-2010	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 16293-2010	医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法
	GB/T 16294-2010	医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法	
表面微生物监测	中华人民共和国药典通则2020年版 四部指导原则 9205	药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则	
工艺用气	GB/T 13277.1-2023	压缩空气 第1部分：污染物净化等级	
	GB/T 13277.2-2015	压缩空气 第2部分：悬浮油含量测量方法	
	GB/T 13277.3-2015	压缩空气 第3部分：湿度测量方法	
	GB/T 13277.4-2015	压缩空气 第4部分：固体粒子测量方法	
	GB/T 13277.7-2015	压缩空气 第7部分：活性微生物含量测量方法	

T/CAMDI XXXX—xxxx

属性/特性	参考标准	标题
工艺用水	中华人民共和国药典 2020年版 二部	纯化水，注射用水

附录 B

(资料性)

国内外洁净环境等级对应表

下列文件罗列了国内外有关空气悬浮粒子及环境微生物标准及其要求，并建立了各等级之间的对应关系，包含了可用于证实符合本部分的条款。

表 B.1 国内外环境等级（空气悬浮粒子）对应关系表(单位：/m³)

GB/T 25915.1-2021; GB 50073-2013 ISO 14644-1: 2015		无菌工艺的 cGMP 工业指南 美国药典 <1116>		中华人民共和国药典通则 2020 年版 四部指导原则 92059 (ABCD 级); EudraLex - Volume 4 -GMP Annex 1 YY/T 0033				
级别	悬浮粒子		级别	悬浮粒子				
ISO 5	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520$	ISO 5/100	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520$	A 级 /ISO 5	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520$
	$\geq 5 \mu\text{m}$	≤ 29 (GB); 不适用或 ISO M (ISO 14644-1:) 注1				静态 B 级	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520$
ISO 7	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 352,000$	ISO 7/10,000	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 352,000$	动态 B 级	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 352,000$
	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\leq 2,930$				静态 C 级 /ISO 7	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\leq 2,900$ (ChP); $\leq 2,930$ (YY/T 0033; EU GMP)
ISO 8	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520,000$	ISO 8/100,000	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520,000$	动态 C 级/ISO7	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 3,520,000$;
	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\leq 29,300$				静态 D 级/ISO8	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\leq 29,000$ (ChP); $\leq 29,300$ (YY/T 0033; EU GMP)
						动态 D 级 /ISO 8	风险评估后建立：(EU GMP;ChP) 风险评估后建立：(YY/T 0033)	
ISO 8.5	ISO 14644-1 (只适用于动态)					ISO8.5	YY/T 0033 征求意见稿 (只适用于静态)	

GB/T 25915.1-2021; GB 50073-2013 ISO 14644-1: 2015		无菌工艺的 cGMP 工业指南 美国药典 <1116>		中华人民共和国药典通则 2020 年版 四部指导原则 92059 (ABCD 级); EudraLex - Volume 4 -GMP Annex 1 YY/T 0033	
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\leq 11,100,000$			$\geq 0.5 \mu\text{m}$ $\leq 11,100,000$
	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\leq 92,500$			$\geq 5 \mu\text{m}$ $\leq 92,500$

注 1: ISO M (29; $\geq 5 \mu\text{m}$) / ISO M (20; $\geq 5 \mu\text{m}$) (ISO 14644-1:)

表 B.2 国内外环境等级（环境微生物）对应关系表

项目 (单位)	无菌工艺的 cGMP 工业指南	美国药典 <1116>	中华人民共和国药典 通则 2020 年版 四部指 导原则 9205 EudraLex - Volume 4 - GMP Annex 1	YY/T 0033
浮游菌 (CFU/ m^3)	100 级: 无生长 10,000 级: 10 100,000 级: 100	推荐使用检出率 隔离器 (ISO 5 或更高 级别) : <0.1% ISO 5: <1% ISO 7: <5% ISO 8: <10%	A: <1 B: 10 C: 100 D: 200	ISO 5: 无菌生长 ISO 7: 100 ISO 8: 200
沉降菌 (CFU/ Φ 90mm 平板)	100 级: 无生长 10,000 级: 5 100,000 级: 50	同浮游菌检出率	A: <1 B: 5 C: 50 D: 100	ISO 5: 无菌生长 ISO 7: 50 ISO 8: 100
表面微 生物 (CFU/ 碟 Φ)	未规定	同浮游菌检出率	A: <1 B: 5 C: 25	ISO 5: 无菌生长 ISO 7: 25 ISO 8: 50

55mm)			D: 50	
人员手套 (CFU/ 手套)	未规定	同浮游菌检出率	A: <1 B: 5 C: 未规定 D: 未规定	ISO 5: 无菌生长 ISO 7: 未规定 ISO 8: 未规定

表 B.3 国内外环境等级监测频率对应关系表

项目	无菌工艺的 cGMP 工业指南	美国药典 <1116>	中华人民共和国药典通则 2020 年版 四部指导原则 9205	EudraLex - Volume 4 -GMP Annex 1	YY/T 0033
悬浮粒子、微生物	ISO 5: 每班次 手套/更衣: 每次出洁净区、每天或每批	洁净室/RABS •关键区 (ISO 5 或更高): 每班次 (浮游菌)、表面 (操作结束) •关键区附近的无菌区: 每班次 (所有取样) •其他非相邻无菌区: 每天一次 (所有取样) 隔离器	A: 沉降菌及表面微生物: 每次实验; 浮游菌: 每月一次; 悬浮粒子: 每季度一次; B: 沉降菌及表面微生物: 每周一次; 浮游菌: 每月一次; 悬浮粒子: 每半年一次; C: 沉降菌及表面微生物: 每季度一次; 悬浮粒子及浮游菌: 每半年一次;	A: 动态, 关键操作: 粒子和微生物连续监测 B: 考虑 A 级类似方式, 频繁的监测 C、D: 基于风险监测表面和人员应在关键操作后进行监测	ISO 5: 温湿度及压差: 每班一次; 浮游菌、沉降菌及表面微生物: 每班一次; 悬浮粒子: 每季度一次; ISO 7: 温湿度及压差: 每班一次; 沉降菌及浮游菌: 每月一次; 悬浮粒子: 每季度一次; ISO 8: 温湿度及压差: 每班一次; 沉降菌及浮游菌: 每季度一次;

		<ul style="list-style-type: none"> •关键区（ISO 5或更高）：每天一次（浮游菌）、表面（操作结束） •隔离器周围非无菌区：每月一次（所有取样） 	D: 沉降菌及表面微生物：每半年一次； 悬浮粒子及浮游菌：每半年一次；		悬浮粒子：每季度一次； ISO 8.5 温湿度及压差：每班一次； 沉降菌及浮游菌：每季度一次； 悬浮粒子：每季度一次；
--	--	--	---	--	---

表 B.4 国内外环境微生物培养对应关系表

项目	GB/T 16293-2010& 16294-2010	中华人民共和国药典通则 2020 年版四部指导原则 9205	美国药典 <1116>	FDA 制药微生物手册	BS EN 17141:2020 洁净室及受控环境：生物污染控制	世界卫生组织疫苗生产设施洁净室环境监测 2012	PDA TR13
培养基	胰酪大豆胨琼脂培养基（TSA）						
培养温度℃	30-35	30-35	20-35	30-35 度培养 2 天，再 20-25 度培养 5 天	30-35 度至少培养 3 天，再 20-25 度至少培养 4 天	20-25 度培养 3-5 天，再 30-35 度培养 2-	先低温再高温 20-25 度培养 5-7 天，再 30-35 度培养 48-72 小
培养时间	≥2 天	3-5 天	≥72 小时 同一个碟子，先高温 30-35 度培养，再低温 20-				

			25 度培养			3 天	时
考虑因素	20-25 培养 2-3 天 转 30-35 培养 3-4 天	20-25 培养 2-3 天 转 30-35 培养 3-4 天	较好支持 G+球菌恢复生长，与人员有关	较好支持霉菌生长			

项目	GB/T16293-2010	中华人民共和国药典通则 2020 年版 四部指导原则 9205	美国药典<1116>
培养基	沙氏葡萄糖琼脂培养基 SDA		
培养温度(℃)	20-25		
培养时间	≥5 天		

参 考 文 献

- [1] ISO 14644-4, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 4: Design, construction and start-up
- [2] USP <1116>, Microbiological Evaluation of Cleanrooms, Official Prior to 2013
- [3] 21 CFR 820 Quality System Regulation (Risk analysis is integrated throughout the QSR and is specifically called out under: 21 CFR 820.30(g) Design Validation)
- [4] ISO 14971:2007, Medical devices - Application of risk management to medical devices
- [5] ISO 13485, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- [6] Guidance for Industry, Third Parties and Food and Drug Administration Staff - Medical Device ISO 13485:2003
- Voluntary Audit Report Submission Pilot Program, issued March 19, 2012
- [7] ISO 11737-1, Sterilization of medical devices – Microbial methods
- [8] ISO 8573-1, Compressed air — Part 1: Contaminants and purity classes
- [9] ISO 14644-3, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods
- [10] ISO 14644-6, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 6: Vocabulary
- [11] ISO 14644-7, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)
- [12] ISO 15883-1, Washer-disinfectors – Part 1: General requirements, terms and definitions and tests
- [13] ISO/TS 11139, Sterilization of health care products – Vocabulary