洁净室及相关受控环境的悬浮粒子检测能力验证研究

Proficiency Testing for the Airborne Particle Test Capability of the Cleanrooms and Associated Controlled Environments

赵燕君，田　霖，仪忠勋，谢兰桂，杨会英*

（中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

ZHAO Yanjun, TIAN Lin, YI Zhongxun, XIE Langui, YANG Huiying*

(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

摘要：洁净环境“悬浮粒子”检测能力计划采用笔试和实操相结合的方式，综合评价参加实验室的检验技术能力，总得分 60 分及以上为满意。笔试为闭卷考核参加实验室对洁净室及相关受控环境“悬浮粒子”检测标准的正确理解和掌握，分值根据专家商议确定的评分标准，逐个考点计分。实操为现场考察参加实验室的仪器操作和检测水平，以 z 比分数进行评价，算法为稳健统计方法，以全部结果的中位值为指定值，标准化四分位距为能力评定标准差。结果显示，18 家参加实验室的结果评定均为“满意”，满意率 100%。该能力验证是我国悬浮粒子检测的首次能力验证。通过此次能力验证，客观、科学地评估了不同机构的检测能力，促进了行业整体检测水平的提升，为适应生物医药领域的新技术、新监管需求和发展趋势做出了积极探索。

关键词：洁净室；相关受控环境；悬浮粒子；能力验证

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255 (2023) 12-1794-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.016

悬浮粒子是指悬浮在空气中，活或非活，固体或液体，粒径为 1 nm 至 100 μm 的粒子 [1]。悬浮粒子浓度是划分空气洁净度等级的重要指标，也是洁净室及相关受控环境（以下简称“洁净环境”）验收及定期监测的必测项目 [2]。尤其在医药产品的生产中，悬浮粒子是产品污染的主要来源，因此悬浮粒子检测的准确性、可靠性和一致性，对洁净环境洁净度等级的判断及确认洁净室是否始终符合生产工艺要求非常重要。

能力验证是利用实验室间比对，按照预先制定的准则评价参加者能力的活动 [3]。它是评价和监控检验、检测机构技术能力的有效手段，也是其质量保证的重要组成部分。通过能力验证，不仅可以识别检验、检测机构在样品处理、数据处理及结果报告等方面存在的问题，及时加以改进；同时可以发现其检测、校准和检验结果与同行间的差异 [4]。根据中国合格评定国家认可委员会以及国家市场监督管理总局等主管机构的要求，参加能力验证活动已逐渐成为实验室认可及保持能力的强制要求。然而，在悬浮粒子检测中，由于真实洁净环境的悬浮粒子一直处于动态变化中，无法获得均匀稳定的样品，因此国内尚未见有悬浮粒子检测能力验证活动的实施。

2022 年，中国食品药品检定研究院按照实验室认可和实验室资质认可的有关要求，开发、制备了悬浮粒子能力验证样品，设计了笔试和实操相结合的能力验证考核方式，首次在全国范围内组织实施了洁净环境“悬浮粒子”检测能力验证计划，编号为 NIFDC-PT-0373[5]。本研究概述了该计划的组织实施情况，对检测数据进行了分析，以帮助各实验室对自身的检测能力有更全面的认识并进行改善提高，同时也为管理部门判断实验室水平提供基础数据。

收稿日期：2023-02-15

作者简介：赵燕君（1986—），女，硕士，助理研究员，从事药用辅料、药包材及洁净环境质量研究。

通信作者：杨会英（1966—），女，主任技师，从事药用辅料、药包材及洁净环境质量研究。

E-mail：yanghuiying@nifdc.org.cn

1 测定方法

1.1 能力验证活动方法

基于洁净环境检测的行业特点，本次能力验证设计为笔试和实操 2 部分。笔试部分为闭卷考核参加实验室对洁净环境“悬浮粒子”检测标准的正确理解和掌握；实操部分为现场考察参加实验室的仪器操作和检测水平。

1.2 能力验证样品

笔试试卷 1 份，共 3 题。实操样品为标准粒子发生装置制备的、含一定粒径（0.5 μm）和一定浓度单分散标准粒子的空气。

仪器及标准物质：DB-600-FB 型标准粒子发生装置（苏州诺达净化科技有限公司）；标准粒子（中国食品药品检定研究院，0.5 μm，编号 198011-202101）。

1.3 能力验证样品的均匀性和稳定性评估

依据《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》[6] 对实操用样品进行均匀性检验。使用 2 台悬浮粒子计数器（流量分别为 28.3、100 L/min）分别与标准粒子发生装置连接，待仪器稳定后，在不同时间段连续采样 1 h（该时长根据参加实验室家数估算，覆盖能力验证现场检测时长），每 1 min 为 1 个周期，共记录 60 个数据，计算 RSD；若 RSD 小于所用悬浮粒子计数器的校准不确定度，则样品均匀性良好。

由于检测不涉及运输过程，因此无需进行稳定性评估。

1.4 测定方法

参加实验室在规定时间内完成笔试试卷 1 份。

参加实验室接受现场测试考核：测试前，参加实验室先完成仪器自净并按作业指导书统一设定悬浮粒子计数器参数：延迟 5 s，间隔 0 s，检测 1 min，连续检测 3 个周期，共检测 3 min。测试人员按随机编码顺序依序进场，将自带的悬浮粒子计数器采样口用采样软管直接与标准粒子发生器的粒子发散口相连，按设定参数进行检测，共记录 3 个数据，计算平均值。现场提交结果报告单，结果要求保留整数。测试人员完成试验后，现场工作人员实施清场，保证后续测试人员的测试独立性。

1.5 结果统计方法及评价原则

根据参与实验室的分值进行结果判定，得分 60 分及以上为满意，得分 60 分以下为不满意。参与实验室的分值为笔试分值和实操分值的加和，其中笔试分值（满分 40 分）根据专家商议确定的评分标准逐个考点计分；实操分值（满分 60 分）根据《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》[7]，采用稳健统计方法对本轮次回收结果进行统计处理。以 z 比分数作为统计量，z 比分数绝对值大于等于 3（$|z| \geqslant 3$）时，得分为 40 分；z 比分数绝对值在 2 和 3 之间（$2 < |z| < 3$）时，得分为 50 分；z 比分数绝对值小于等于 2（$|z| \leqslant 2$）时，得分为 60 分。z 比分数计算公式如下。

$$z=\frac{x-X}{\hat{\sigma}}$$

式中：x 为参加者的测定结果；X 为各参加实验室的中位值；$\hat{\sigma}$ 为本轮次参加者结果得到的标准化四分位距（NIQR）。

X 的标准不确定度 u_x 计算公式如下。

$$u_x=\frac{1.25\times s^*}{\sqrt{p}}$$

式中：s^* 为能力验证结果的标准化四分位距；p 为参加实验室数。

2 测定结果

2.1 参加者情况

共有 34 家实验室报名参加本能力验证项目，其中 18 家实验室参加了本次能力验证并按要求提交了结果报告，另外 16 家实验室因受新型冠状病毒感染疫情影响无法参加现场试验，申请退出。18 家实验室分布于全国 11 个省（自治区）、直辖市，各省（自治区）、直辖市参加单位数量如表 1 所示。其中，省、市级医疗器械检验检测机构 3 家（占总参加实验室的 16.7%）；药品生产企业 1 家（占总参加实验室的 5.6%）；第三方检测机构 5 家（占总参加实验室的 27.8%）；其他科研单位和实验室 1 家（占总参加实验室的 5.6%）。

2.2 能力验证样品的均匀性评估结果

均匀性考察结果如表 2 所示，在 28.3 和 100 L/min 条件下，悬浮粒子计数器测定结果的 RSD 分别为

表 1　参加实验室分布情况

Tab.1　Distribution of Participating Laboratories

省(自治区)、直辖市	省、市级食品药品检验机构	省、市级医疗器械检验检测机构	药品生产企业	第三方检测机构	其他科研单位及实验室	合计
北京	2	—	—	3	1	6
河北	1	—	—	—	—	1
山东	—	—	—	1	—	1
吉林	1	—	—	—	—	1
天津	1	—	—	—	—	1
辽宁	—	1	—	—	—	1
云南	—	1	—	—	—	1
江苏	1	1	—	1	—	3
黑龙江	1	—	—	—	—	1
湖北	—	—	1	—	—	1
福建	1	—	—	—	—	1
合计	8	3	1	5	1	18

表 2　均匀性检验结果

Tab.2　Results of Uniformity Test

项目	悬浮粒子计数器	
	28.3 L/min	100 L/min
平均值	75 533	104 435
标准偏差S_s	3 463	6 929
RSD/%	4.59	6.63

4.59%和 6.63%，均小于仪器浓度示值误差的校准不确定度（7%），说明标准粒子发生装置发散的悬浮粒子均匀性良好。

2.3　能力验证结果

2.3.1　笔试统计结果

18 家参加实验室的笔试得分统计结果如表 3 所示，最高分为满分 40 分，最低分为 27 分，其中 2 家满分。

表 3　笔试部分统计结果

Tab.3　Statistical Results of the Written Test

笔试得分	实验室数目	实验室代码
40	2	304、035
38	1	507
37	1	579
35	5	620、366、756、878、872
33	4	199、594、945、982
32	1	537
30	2	607、544
28	1	230
27	1	464

2.3.2　实操统计结果

18 家参加实验室共反馈 18 个检测结果，所有结果经正态性检验，总体分布的偏度检验 Z_{SKEW}=0.020/0.536=0.037<Z(α)=1.96，α=0.05；峰度检验 Z_{KURT}=1.055/1.038=1.017<Z(α)=1.96，α=0.05，说明检测结果数据服从正态分布，全部为有效数据。

按稳健统计方法计算各统计量，结果显示，悬浮粒子浓度（即每 1 m^3 粒子数）最小值、最大值、极差、中位值、稳健标准差、不确定度分别为 11 413、32 723、21 089、5 859、7 024、2 069。计算出各参加实验室的 z 比分数，结果如图 1 所示。可见，18 家实验室的 |z| 均小于等于 2，占比 100%，因此 18 家实验室实操得分均为 60 分。

2.3.3　整体结果

将笔试分值和实操分值加和，得到参加实验室的总分，18 家实验室得分均高于 60 分，评定为“满意”。

3　讨论

新修订的《药品生产监督管理办法》[8] 强化了药品生产过程中的持续 GMP 监督管理，通过取消 GMP 认证、加强药品上市前 GMP 符合性检查、日常监督检查和原辅包延伸检查来保障药品生产活动全过程的持续合规。其中第三十四条规定“药品生产企业应当确定需进行的确认与验证，按照确认与验证计划实施。定期对设施、设备、生产工艺及清洁方法进行评估，确认其持续保持验证状态。”因此，对洁净环境设施各项指标的合规性检测不仅是即时性的，更是动态性、持续性的，这对洁净环境检测

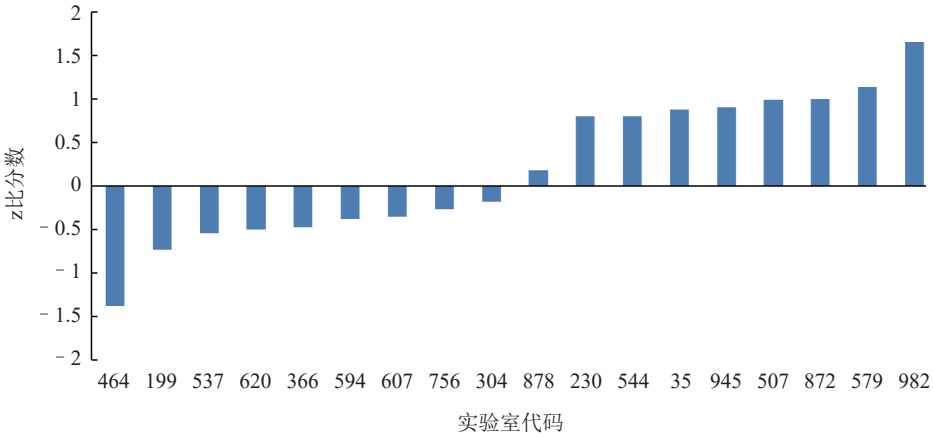


图 1 参加实验室的 z 比分数图

Fig.1 z-Scores of the Participating Laboratories

机构的检测能力提出了更高的要求。目前我国拥有洁净环境领域检验、检测资质的机构有 500 余家[9]，涵盖食品药品检验所、医疗器械检测所、药品生产企业、质量监督检验研究院、建设工程质量检测中心、疾病预防控制中心、计量测试中心、第三方检测公司等各行各业，不同机构间的检验能力参差不齐、质量管理体系建设也程度不一。为客观、科学地评估不同机构间的检测能力，促进行业检测水平提升，适应生物医药领域的新监管需求和发展趋势，选择洁净度判定指标悬浮粒子作为洁净环境检测领域的能力验证项目，设定了笔试和实操 2 部分，通过笔试考察参加实验室对检测标准的正确理解和掌握情况，通过实操考察参加实验室的仪器操作和检测水平。

本次能力验证共有 18 家实验室参加，满意率 100%，一定程度上反映了参加实验室对悬浮粒子检测的技术水平，但通过本次能力验证也发现一些问题，主要表现在以下 2 个方面。

3.1 加强检测人员业务培训，提高对标准的理解和掌握情况

近年来，关于洁净室及相关受控环境检测领域的标准不断在进行制修订，如 ISO 14644 系列、等同采用 ISO 14644 的 GB/T 25915 系列、《GB 50457—2019：医药工业洁净厂房设计标准》、《GB/T 42392—2023：洁净手术部通用技术要求》、《GB/T 42398—2023：细胞培养洁净室设计技术要求》、《EU-GMP 无菌附录 1》等标准相继出台或修订，其中关于悬浮粒子的检测不仅要求采样位置、采样量、仪器使用等基本的检测方法正确，更强调的是要进行动态监测和风险评估，这就要求检测人员不仅应会基本操作，更应基于相关工艺、设施、设备、操作的详细了解进行适当风险评估以确认环境监测项目、监测频率和布点位置，同时应将检测结果考虑到趋势分析以及污染控制策略中。

本次能力验证的笔试考查发现部分实验室对标准的理解还停留在于书面文字阶段，建议检测人员加强对标准的学习、深化理解标准背后的监管需求，提高检验技术水平。

3.2 各实验室应关注仪器校准结果及期间核查结果

根据各参加实验室提供的校准证书，发现部分实验室的粒子计数器采样流量设定值的误差接近《JJF 1190—2008：尘埃粒子计数器校准规范》[10]规定的限度值（5%）。此外，各实验室粒子计数器的 0.5 μm 粒径档的浓度示值误差低至 －14%，高至 11%，虽然符合《JJF 1190—2008：尘埃粒子计数器校准规范》的要求（限值要求），但检测机构间数据的可比性急剧降低。建议试验人员关注尘埃粒子计数器浓度示值的准确性，将粒子计数器的浓度示值误差控制在较窄的范围，并尽可能做好仪器维护，在校检周期内根据使用频率进行期间核查，

从而保证检测结果的可溯源性。

最后，依据《能力验证的选择核查与利用指南》[11]：不管是参加者还是利益相关方，不应过度关注结果满意与否。一次能力验证结果并不一定证明参加者的能力或技术水平的优劣，各实验室应综合考虑各种因素，做好风险评估，以便更好地保证该项能力可以被有效地开展并可持续提升与改进。

参考文献：

[1] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 洁净室及相关受控环境: GB/T 25915.1-2021 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.

[2] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 洁净室施工及验收规范: GB 50591-2010 [S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2010.

[3] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证规则: CNAS-RL02 [S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.

[4] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证提供者认可规则: CNAS-RL06 [S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.

[5] 中国食品药品检定研究院. 中检院关于组织开展2022年第一批能力验证计划的通知[EB/OL] (2021-12-23)[2022-12-22]. http://zgc.nifdc.org.cn/NoticeDetailNew.aspx?id=3817&t=1.

[6] 中国合格评定国家认可委员会. 《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》: CNAS-GL003 [S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2019.

[7] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证结果的统计处理和能力评价指南: CNAS-GL002 [S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.

[8] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法(2020年1月22日国家市场监督管理总局令第28号公布)[EB/OL]. (2023-3-30)[2022-12-22]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313672.html.

[9] 中国合格评定国家认可委员会. 获认可的机构名录[EB/OL]. [2022-12-22]. https://www.cnas.org.cn/cxzq/697737.shtml.

[10] 国家质量监督检验检疫总局. 尘埃粒子计数器校准规范: JJF 1190-2008 [S]. 中国计量出版社, 2008.

[11] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证的选择核查与利用指南: CNAS-GL032 [S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2018.