药物生产环境检测技术与质量保证

无菌药品生产环境监测性能确认的研究及应用

黎 阳[1]，高德进[2]，陶 博[2]，谢兰桂[3]，许 航[1]*

（1. 天津市药品检验研究院，天津 300070；2. 康希诺生物股份公司，天津 300070；3. 中国食品药品检定研究院，北京 100050）

摘要：无菌药品生产环境在药品生产制造等领域中扮演着至关重要的角色，直接关系到产品的质量和安全性。该文在国内外最新法规、指南要求下，介绍无菌药品生产环境监测性能确认（EMPQ）过程，重点阐述洁净室 EMPQ 流程、风险评估方法，并通过具体实例体现从 EMPQ 到环境监测的整体转化过程，旨在为企业无菌生产环境监测持续优化提供科学依据，确保产品质量更稳定、更安全。

关键词：无菌药品生产；环境监测性能确认；环境监测；风险评估；污染风险

中图分类号：TQ460.8^{+}2；R95 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)08-1063-07

引用：黎 阳，高德进，陶 博，等．无菌药品生产环境监测性能确认的研究及应用［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：1063-1069．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.013

Investigation and Application of Environmental Monitoring Performance Qualification for Sterile Pharmaceutical Production

LI Yang[1], GAO DeJin[2], TAO Bo[2], XIE Langui[3], XU Hang[1]*

(*1. Tianjin Academy of Drug Inspection, Tianjin 300070; 2. CanSino Biologics Inc., Tianjin 300070; 3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

ABSTRACT: The production environment for sterile pharmaceuticals plays a crucial role in fields such as drug manufacturing, directly impacting product quality and safety. In accordance with the latest domestic and international regulations and guidelines, this article introduces the environmental monitoring performance qualification(EMPQ) process for sterile pharmaceutical production environments. It focuses on cleanroom EMPQ procedures and risk assessment methods, and demonstrates the overall transition from EMPQ to environmental monitoring(EM) through specific examples. The aim is to provide a scientific basis for continuous optimization of sterile production environment monitoring in enterprises, ensuring more stable and safer product quality.

Key Words: sterile drug production; environmental monitoring performance qualification; environmental monitoring; risk assessment; contamination risk

药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice of Medical Products，GMP）的核心是控制污染与交叉污染，防止差错。而环境监测（environmental monitoring，EM）是污染控制策略（contamination control strategy，CCS）的重要组成部分，可用来评估在无菌制剂生产中CCS的有效性[1]，及时反馈人、机、料、法、环每个要素的问题。随着科技的发展、各国药品 GMP 及国际标准 ISO 14644 等标准的不断提升，人们对无菌生产环境的控制要求也越来越严格。因此，要想做好无菌药品生产的环境监测，完善的无菌生产环境性能确认（performance qualification，

收稿日期：2025-02-21

基金项目：中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金课题(2023X9)

作者简介：黎 阳，高级工程师，从事药品生产检查、制药行业洁净环境检测的研究。

通信作者：许 航，助理工程师，从事制药行业洁净环境检测的研究。

PQ）及环境监测性能确认（environmental monitoring performance qualification，EMPQ）尤为重要。

本文在新法规要求下，以实际新建生产车间确认形式阐述无菌生产环境的 EMPQ 过程与 EM 的日常应用，以期为无菌生产环境监测的持续优化和降低污染风险提供有益的参考。

1　洁净室 EMPQ 流程

洁净车间是根据制药工艺要求设计和建造的。在建立新的生产设施时，必须建立健全的 EM 流程，并且必须对分类区域的洁净室进行适合的确认，这也是 GMP 法规的要求。首先，要完成洁净室的 EMPQ。EMPQ 产生的数据能有效支持洁净室清洁和消毒的有效性和生产过程中每个环节（包括物料转移、人员操作等）的环境可控性，并持续地符合相关要求。

实施 EMPQ 需先建立 EMPQ 实施计划，包括静态、动态过程中经风险评估得到的采样位置、方法和频率，以及设置采样数据的警戒限和行动限等。从 EMPQ 到 EM 的整体流程可分为 5 个阶段，即方法研究、PQ 及 EMPQ、动态 EMPQ、持续确认、日常监测阶段。

1.1　方法研究

方法研究对于新建的洁净间，或有重大改造的洁净车间非常重要。即在实施正式性能确认之前，必须先进行一段时间的观察和分析研究，目的是识别操作带来潜在风险和问题。在方法研究阶段，可以是模拟操作，也可以是模拟灌装水等物料，人员及物料准备等至少要与正式生产保持一致。

1.1.1　EMPQ 方案的制定流程

首先，成立验证评估小组。由质量部门、验证部门、生产部门的操作人员，以及设备部门的维修人员组成，并进行分工。

其次，选择有代表性的工艺操作条件。主要是选择最差的环境条件，如工艺复杂、操作多、产量大、物料多、人员活动多、生产时间最长等，按正式生产操作模式，模拟全部生产过程，包括各个关键环节。此过程中可进行一定数量的取样测试。

再次，评估过程。通过一段时间反复观察、研究模拟操作过程，获得直观、准确的信息，从而更好地识别和评估人员流动过程、活动范围、操作复杂程度、频次及动态干预接触危害程度和频次、产品包材暴露点位及物料流转过程、气流不佳点位以及清洁消毒等情况。并在提前准备划分好网格的车间平面布局图上记录每个网格块内发生的情况。根据风险因素对每个网格进行评估、评分，以确定相对污染概率。同时，观察评估布点位置、采样方法等对操作或环境的影响。

最后，制定 EMPQ 的动态和静态确认方案，动态确认要包括每个生产关键操作环节。

1.1.2　风险评估方法

EMPQ 的核心在于制定全面的、基于风险评估的取样计划，确保取样位置覆盖关键活动和关键区域，能在洁净室内均匀分布、具有代表性。当评估对象如设施、设备、工艺、清洁方法等发生变更时，需要进行再次评估。评估时可使用网格分析（即根据不同的风险等级、不同的洁净度级别，在车间平面图上划分不同面积大小的网格，等级越高的风险区域评估应越精细），有效评估各个网格内的活动情况。

根据风险评估得分，确定执行 EMPQ 的采样位置，然后进行常规监测。为了对洁净室所有区域进行系统评估，建议设置各等级的网格尺寸（例如 A 级区可设为 0.5 m^2）。此外，将网格分组到功能部分（例如填充区域），可以定义有意义的采样点[2]。

将房间布局进行网格化后，就可评估每个网格中工艺步骤的六大风险因素（表 1）[3]，即：清洁和消毒通道（A）、人员在场和流动（B）、物流（C）、接近开放产品或产品接触材料（D）、人员干预 / 操作及复杂性（E）、干预频率（F）。

评估每个网格中可能发生的危害的严重程度和控制措施，对 6 个风险因素进行打分。通过计算风险优先数（risk priority number，RPN；即上述 6 个风险因素得分的乘积），评估不同危害程度风险发生的概率。本研究中，RPN 得分范围为 1 ～ 8 192，根据 RPN 得分评判风险级别，如表 2 所示。

1.2　PQ 和 EMPQ

PQ 的目的是证明洁净间总粒子、微生物、温

表 1 基于六大影响因素的风险评估表

Tab.1 Risk Assessment Table Based on Six Major Influencing Factors

影响因素	描述	相关度评分	影响因素	描述	相关度评分
清洁和消毒（A）	清洁消毒方式简单，表面光滑，不存在不易于清洁消毒的位置	1	暴露程度（D）	产品 / 样品在环境中不接触	1
	清洁消毒方式简单，存在不易于清洁消毒的位置	2		产品 / 样品在环境中短时间直接接触或长时间不接触	4
	清洁消毒方式复杂，可能存在清洁消毒不彻底的情况	4		产品 / 样品在环境中长时间直接接触	8
人员活动（B）	生产活动密度小，人员活动不频繁	1	人员干预 / 操作及其复杂性（E）	生产过程发生异常后，不需要人员干预，不需要开门操作，可自动恢复	1
	生产活动密度较大，人员活动较频繁	2		生产过程发生异常后，需要人员干预，开门操作，但干预 / 操作简便	2
	生产活动密度大，人员活动频繁	4		生产过程发生异常后，需要人员干预，开门操作，但干预 / 操作复杂	4
物料转移（C）	待转移物料较少，转移过程中能脱包装处理	1	干预频率（F）	几乎不会发生人员干预 / 操作（1 ～ 2 次 / 天）	1
	待转移物料较多，转移过程中能脱包装处理	2		偶尔发生人员干预 / 操作（3 ～ 4 次 / 天）	2
	待转移物料较多，且转移过程中仅能消毒处理	4		经常发生人员干预 / 操作（≥ 5 次 / 天）	4

表 2 不同风险级别对应的 RPN 得分范围

Tab.2 RPN Scores Corresponding to Different Risk Levels

RPN 分数	风险级别
RPN ≤ 16	低风险
16<RPN ≤ 256	中风险
256<RPN ≤ 8 192	高风险

湿度和压差等方面可控，符合相应的级别要求，证明清洁和消毒有效，使洁净间保持受控状态。PQ 的前提是要完成供热、通风与空气调节（heating, ventilation, and air conditioning，HVAC）系统的安装确认（installation qualification，IQ）/ 运行确认（operation qualification，OQ）、洁净车间生产设备安装、各种检测方法及程序的确认、环境监测用微生物培养基选择、所有区域最大承载量及清洁、消毒程序确认。

1.2.1 PQ

PQ，包括 HVAC 系统的性能确认和分级确认。其中，HVAC 系统的机械性能确认，包括高效微粒空气过滤器（high efficiency particulate air filter，HEPA）完整性测试，自净时间测试，气流模式测试，风速或换气率、压差、温湿度、噪声、照度测试；此外，还有分级的预评估测试，包括悬浮粒子和微生物。

洁净室的分级确认包括静态分级确认和动态分级确认。医药洁净车间的静态分级布点主要参考 ISO 14644-1[4] 中规定的布点原则，布点位置未必是区块内的几何中心点，应为该区块风险大的点位；若 A/B 级洁净区的同一个区块有 2 个或多个风险点，可以在评估后增加布点。动态分级在模拟动态工艺生产中进行，分级布点原则同静态，但需要根据风险评估，考虑人员活动与干预、物料流动与暴露等方面风险，增加或调整区域块内的检测点。检测顺序为：先 A/B 级洁净区确认完成、后检测 C/D 级洁净区域[5]。

1.2.2 EMPQ

（1）EMPQ 静态确认

EMPQ 的静态确认主要是通过对静态下关键风险点的监测，来评估洁净室的污染状况及清洁消毒的有效性。确认项目包括悬浮粒子、微生物，以及温度、湿度、风速、压差，各检测 1 次；采样位置主要根据上述分级检测结果，选择数值较高的前 50％点位，并保证每个洁净功能间和走廊均有监测点位，在每个采样位置对悬浮粒子和每种微生物采样类型至少进行 1 次采集；完成静态 EMPQ 确认后，根据上述悬浮粒子、微生物测试结果，选择风险大的前 50％点位，并保证每个功能间和走廊均有风险高的监测点位作为静态监测点位，同时也作为动态

确认时必测采样点之一。静态确认合格并批准后才能进行动态确认。

(2) EMPQ 动态确认

EMPQ 的动态确认在模拟生产或试生产等环节进行，目的是评估设备运行和人员操作对生产环境的影响，各参数符合要求，能满足动态生产需要。

动态 EMPQ 确认的采样点是根据风险评估结果，选取 RPN 得分属于高、中风险的点位，应包括物料暴露区、干预部位风险点，再加上静态检测中风险数值大的点位。若评估得到的点位过于集中在房间一侧，为证明总体符合情况，还需在另一侧增设额外采样点；若这种临时增设点位的数据确认良好，后期可舍弃，不再进行考察。同时，还应覆盖全部班次，模拟故障维修等操作。取样的时段和频率，应按 GMP 要求囊括关键全过程，包括设备组装操作[6]及风险分析。例如：产品类型与生产工艺、人员操作与干预程度及频次、产品后期是否灭菌、历史监测数据、季节引起微生物变化（如梅雨季节的霉菌、特定区域不同月份微生物增长趋势差异等[7]）。采样方法应按风险评估中的采样操作进行（包括采样高度、采样速率、采样量等）。确认项目包括悬浮粒子、微生物、温度、相对湿度、压差，连续检测 3 个周期；跨班次与日期设置至少应采样 3 组，并在最大占用率条件下进行，以确保监测结果的一致性、有效性和可重复性。此环节还需对离线设备与在线监测系统监测数据的准确性进行比对研究，在同一点位同时取样，比对完成、结果合格后，该离线点位可转为在线监测点位。通过动态 EMPQ 确认可进一步评估采样位置、采样方法的适用性，采样过程未影响人员正常操作、气流模式、物料转移过程等，可作为动态 EM 监测的评估点位。

PQ 和 EMPQ 完成并通过后，即空调系统确认部分结束，可转入 EM 确认阶段。

1.3　动态 EM 确认

动态 EM 确认是在非正式生产条件下，如培养基模拟灌装或试生产时进行，目的是用数据确认采样操作对实际生产及产品未造成影响或引入污染，并积累监测参数。

监测的条件，应选择最差条件（产量大、人员多、倒班、各种干预活动、故障维修等，此阶段不用于正式生产），要涵盖关键操作（如 A 级区的装配、灌装等）；检测点位选择在前期 EMPQ 动态确认时发现的数值高的点位，包括暴露区、干预点等；监测内容主要包括环境中的悬浮粒子、浮游菌、沉降菌。确认过程涵盖了对 A 级区的设备组装和人员干预情况的全面监测，并且还需细致评估采样操作过程中可能对产品造成的污染状况。因此，此时段模拟灌装的培养基需要进行标记，以便后续观察是否被污染。表面菌监测主要是对 A/B 级区操作人员进行监测，包括关键干预后和人员生产结束后离开的情况，同时对于设备关键表面的易污染位置，甚至地面等，也要进行取样监测。

具备在线监测条件的点位则使用在线设备，不再使用离线监测。若某些取样点出现不良的环境监控趋势，则需要考虑提高取样频率以获得更多的数据。动态 EM 确认是为了进一步评估本次取样操作的适用性及对产品的影响程度。动态 EM 确认结束后，如符合要求，可进入持续确认阶段。

1.4　持续确认

持续确认的目的是用一段较长时间（8 ～ 10 个月）的监测数据，证明空气净化系统在不同季节环境中的性能调控能力和持续符合程度；即证明在不同季节时生产过程中的 EM 数据，特别是微生物变化情况，能否保持在受控状态。该阶段用于正式生产时的监测，每月数据在月度趋势报告中进行评估。该阶段完成后，如果数据符合要求，整个空调系统验证和生产环境确认关闭，进入日常监测。

1.5　日常监测

根据 EMPQ 结果建立日常 EM 程序及监测计划，实施中需定期评估，一旦有异常的季节性数据、生产操作改变、消毒剂变化等，需重新进行评估确认。

2　EMPQ 的具体应用

以 B 级洁净配制间为例，进行 EMPQ 的具体实施。根据评估得分情况，将高风险的网格在平面图上标为红色，PQ 和 EMRQ 阶段、日常监测阶段，监测项目在悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生

物中至少选 1 个；中风险网格在平面图上标为黄色，PQ 和 EMPQ 阶段，在悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物中至少选 1 个，在日常监测阶段，采样点可根据上述结果判断是否选择；低风险网格在平面图上标为绿色，不强制、可选。

2.1 验证小组成员及职责分工

明确人员职责与分工，包括验证方案及验证报告的批准，验证工作的组织、协调及应急处理，各确认点的确认及确认过程中的现场跟踪，协调验证过程中变更内容的决策，确认过程中的取样、检测及检验数据结果的复核与确认等；对相关人员应进行必要的培训，检验设备在计量效期内，检测方法及培养基已确定。

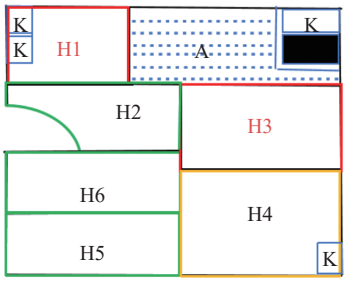
2.2 风险评估

2.2.1 网格划分

将图 1 所示区域进行网格划分，不同级别的网格单元面积不同，A 级区 0.5 m^2、B 级区 1 m^2、C 级区 3 m^2、D 级区 4 m^2，将该区域共分为 6 个网格（H1 ～ H6）。

2.2.2 操作识别和风险等级划分

对各个网格区域进行操作识别和风险等级划分，



K—回风口；H1-H6—生产操作区；A—层流罩；■—房间固有结构。

图 1 配制间网格划分 - 风险等级划分示意图

Fig.1 The Schematic Diagram of Grid Division-risk Level Division in Preparation Room

每个网格的操作识别和风险等级计算结果如表 3 所示。

2.2.3 输出检测项目

针对高风险和中风险区域输出检测项目，不同风险区域的检测项目如表 4 所示。结合工艺操作进行评估，更能反映出生产操作过程对环境的影响情况。该方法可以更准确地识别和评估房间各区域风险等级，并根据风险程度有针对性地进行检测确认。

2.3 PQ 和 EMPQ 阶段的检测项目和方法

根据不同阶段的确认目的，进行不同项目的检

表 3 配制间每个网格的操作识别和风险等级计算结果

Tab.3 Operation Identification and Risk Level Calculation Results for Each Grid in Preparation Room

洁净级别	网格编号	生产工序	动作说明	A	B	C	D	E	F	RPN	风险等级	是否设置取样点
B	H1	半成品配制	平板秤操作屏	2	2	4	4	4	2	512	高	是
	H2		人员进出	1	2	2	1	2	2	16	低	否
	H3		人员操作	2	2	4	4	4	2	512	高	是
	H4		设备存放	2	2	4	4	2	2	256	中	否
	H5		物品存放	1	2	2	1	2	2	16	低	否
	H6		物品存放	1	2	2	1	2	2	16	低	否

表 4 配制间不同风险区域的检测项目

Tab.4 Monitoring Projects for Different Risk Areas in Preparation Room

洁净级别	网格编号	动作说明	风险等级	监测项目	监测点位描述	监测时间	备注
B	H1	平板称操作	高	悬浮粒子 浮游菌 沉降菌	操作集中区域	生产过程监测 1 次 生产全程	—
				表面微生物	地秤操作屏	生产结束后清场前	直接接触
	H3	人员操作	高	悬浮粒子（在线）	操作集中区域	生产全程	—
				浮游菌		生产过程监测 1 次	
				沉降菌		生产全程	
				表面微生物	—	—	
	H4	设备存放	中	悬浮粒子 浮游菌 沉降菌	操作集中区域	生产过程监测 1 次 生产全程	—
				表面微生物	操作台面	生产结束后清场前	直接接触

测。欧盟 GMP 中提到洁净室确认可参考 ISO 14644 系列标准[8]，GB/T 25915[9] 主要是参照 ISO 14644 标准制定的，因此均可参考，而且建议至少包含表 5 中的检测项目。

2.4 EMPQ 实施中的警戒限和行动限

对于新设施，由于缺乏历史数据和常规运行条件，在 EMPQ 期间使用警戒限可以在该区域检测到潜在的偏离常规运行条件或不利趋势的情况，进行早期预警。警报级别可设定为行动限的 50%～60%；行动限的设定在监管指南中有明确规定，并应根据样品类型、房间分类和房间占用状态进行分配[5]。如行动限可设定为质量标准的 60%～ 80%。

对于已完成 EMPQ 的设施，并积累了一定历史数据的，可以对历史数据进行统计分析，调整警戒限和行动限，以修订前期的标准值。

2.5 日常监测频率

在日常生产运营过程中，对于洁净室环境的关键参数应进行定期或持续监测，这些参数通常包括洁净室温湿度、压差、风速、悬浮粒子和微生物。根据不同洁净级别、产品类别、生产操作的风险程度等，采取的监测策略通常是不同的，如表 6 所示。

3 讨论

在现行各国药品监管法规框架内，各企业对 EMPQ 的实施差异很大，特别是新设施启动运营阶段，企业常用 PQ 完全代替 EMPQ，导致关键验证环节的遗漏，因为 PQ 阶段的分级在动态和静态 2 种状态下都是采用均匀布点的方式进行的；而 EMPQ 结合了产品工艺、生产操作环节进行风险评估和布点，两者差异很大，不能互相替代。因此，企业要重视从 PQ 到 EMPQ 的衔接和过渡。

空调系统 PQ 虽然也有动态确认，甚至在最差条件下确认，采用最大人员容量模拟生产情景，但缺乏与实际生产工艺或生产操作的结合，使得确认的采样点位未必科学、准确，结果难以精准反映实际生产过程中的环境风险点状态。相应地，在该空

表 6　不同洁净等级、不同风险级别的监测频次

Tab.6　Monitoring Frequency for Different Cleanliness Grades and Risk Levels

洁净等级	低风险	中风险	高风险
A 级	每半月 1 次	每周 1 次	每批
B 级	每月 1 次	每半月 1 次	每批
C 级	每 2 月 1 次	每月 1 次	每批
D 级	每 2 月 1 次	每月 1 次	每批

表 5　各阶段检测项目

Tab.5　Testing Items for Each Stage

检测项目	PQ			EMPQ				动态 EM 确认			持续 EM	参考方法编号
	机械性能＋预分级	分级		静态	动态			动态（非正式生产）			正式生产	
	静态	静态	动态		1	2	3	1	2	3		
风量（换气）	√											GB/T 25915.3-2024
风速	√											GB/T 25915.3-2024
静压差	√			√	√	√	√	√	√	√	√	GB/T 25915.3-2024
高效完整性	√											GB/T 25915.3-2024
温度	√			√	√	√	√	√	√	√	√	GB/T 25915.3-2024
相对湿度	√			√	√	√	√	√	√	√	√	GB/T 25915.3-2024
照度	√											GB 50591-2010
噪声	√											GB 50591-2010
自净时间	√											ISO 14644-3/GB/T 25915.3-2024
气流流型	√			√	√	√	√					GB/T 25915.3-2024
悬浮粒子	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	ISO 14644-1
沉降菌	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	GB/T 16294
浮游菌	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	GB/T 16293
表面微生物	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	ChP 2020 年版 9205

调系统 PQ 数据中，筛选出的日常监测点位往往并不能符合实际监测中的最差条件。

对于新建车间，企业没有任何前期数据，是完全陌生和空白的。仅使用理论评估方法确定采样方法和采样点位显然是不充分的，所以需要在 EMPQ 中用实际测试的数据确认评估结果。EM 本身不能改变洁净区环境状况，也不能降低污染，甚至实施过程可能会引入污染风险。因此，EM 不是点位越多越好，而是要监测到关键、必要点位，需通过 EMPQ 确认数据选择高风险区域点作为 EM 监测点。

本文中的动态 EM 确认主要针对无菌药品生产环境，其他类型药品生产可视情况选择。无菌生产的动态 EM 确认是利用培养基模拟灌装阶段，考察 EM 操作是否给产品生产带来污染风险。因此，该阶段需在正式生产前进行。同时，在培养基模拟灌装阶段，处于最差环境条件下，能够考察出 EM 结果相对高的数值，用于数据积累和分析，从而更好地进行风险控制。

EMPQ 的核心价值在于，通过模拟真实生产工艺和人员操作，评估对洁净室环境的潜在影响，基于 PQ 和 EMPQ 阶段的性能确认结果，建立日常 EM 取样计划，并可以根据一定时间的累积数据，评价取样现场、类型、数量以及频率等参数，调整取样计划。同时，EMPQ 也有生命周期，环境监测程序的创建、应用与维护贯穿这个车间及产品工艺。如厂房设施改变、生产工艺、批量或操作发生大的变化，EMPQ 需重新设计和确认，从而保持工艺一致性，增强其适用性。

分级和 EM 都是对悬浮粒子、微生物水平进行检测，分级主要是通过均匀布点方式进行，属于一次性检测行为，EM 则主要是对高风险的关键点位进行监测，属于日常的持续性检测。企业新建厂房会进行综合性能检验，分级是其重要组成部分，该检验应委托有工程质检资质的第三方承担[10]，从而确保检验结果客观、科学。

参考文献：

[1] EMA. The rules governing medicinal products in the European Union Volume 4 EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use [EB/OL]. (2022-08-22)[2025-02-20]. https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf.

[2] PDA. Technical Report No. 13 (Revised 2022) fundamentals of an environmental monitoring [EB/OL]. (2022-05-05)[2025-02-20]. https://849364ddf2a1c16b9b3c-d2fc8da97f4d917d0e12a6d71ff7e4b1.ssl.cf2.rackcdn.com/PDA/Technical% 20Report% 20Portal/index.html.

[3] Biophorum Operations Group (BPOG). Environmental monitoring (EM): a harmonized risk-based approach to selecting monitoring points and defining monitoring plans [EB/OL]. (2020-11-10)[2025-02-21]. https://www.biophorum.com/download/environmental-monitoring-em-a-harmonized-risk-based-approach-to-selecting-monitoring-points-and-defining-monitoring-plans/.

[4] International Organization for Standardization. ISO 14644-1: 2015 cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: classification of air cleanliness by particle concentration [S]. Geneva: ISO copyright office, 2015.

[5] Biophorum Operations Group (BPOG). Environmental monitoring (EM): environmental monitoring performance qualification in new facilities: an industry harmonized approach [EB/OL]. (2024-06-21)[2025-02-21]. https://www.biophorum.com/download/environmental-monitoring-performance-qualification-in-new-facilities-an-industry-harmonized-approach/.

[6] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年 修 订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2025-02-20]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.

[7] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(10): 1510-1516.

[8] 孟 晗, 孙玉洁, 刘俊杰, 等. 实施新版欧盟 GMP 附录 1 对制药洁净室设计的影响分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(6): 818-827.

[9] 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第 3 部分: GB/T 25915.3—2024 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.

[10] 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.