



中华人民共和国国家标准

GB/T 25916.2—2010/ISO 14698-2:2003

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

Cleanrooms and associated controlled environments—
Biocontamination control—Part 2:
Evaluation and interpretation of biocontamination data

(ISO 14698-2:2003, IDT)

2011-01-14 发布

2011-05-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

GB/T 25916《洁净室及相关受控环境 生物污染控制》分为以下两个部分：

——第1部分：一般原理和方法；

——第2部分：生物污染数据的评估与分析。

本部分是GB/T 25916的第2部分。

本部分按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用ISO 14698-2:2003《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》。

本部分由全国洁净室及相关受控环境标准化技术委员会(SAC/TC 319)提出并归口。

本部分负责起草单位：江苏苏净科技有限公司、中国电子系统工程第二建设有限公司、中电投工程研究检测评定中心。

本部分参加起草单位：中国计量科学研究院、国家生物防护装备工程技术研究中心、苏净集团苏州安泰空气技术有限公司、中国石化集团上海工程有限公司、上海德威净化设备工程有限公司、湖南出入境检验检疫局技术中心、北京比赛福生物安全技术有限公司、北京北方天宇建筑装饰有限公司。

本部分主要起草人：姜伟康、车凤翔、祁建城、施红平、汪洪军、徐火炬、赵阿萌、宁敏捷、王力、朱金国、金真、陈江浩、邴绍同、王大千。

引 言

按本标准第1部分的原理和方法采集的生物污染数据,以本部分给出的一般方法进行评估。该方法也可用于评估其他体系采集的生物污染数据。

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

1 范围

GB/T 25916 的本部分给出评估微生物数据的一般方法以及估计风险区活粒子采样结果的一般方法。适用时,本部分应与本标准第1部分一起使用。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 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)

3 术语和定义

下述术语和定义适用于本文件。

3.1

干预值 action level

用户在受控环境中设定的微生物量值。超过该值时,需立即进行干预,包括查明原因及纠正行动。

3.2

预警值 alert level

用户在受控环境中设定的微生物量值,对可能偏离正常的状况给出早期报警。

注:当超出预警值时,应加强对工艺的关注。

3.3

文件索引 audit trail

相关文件链或文档条目,可以据此追溯相关信息。

3.4

生物污染 biocontamination

活粒子对物料、装置、人员、表面、液体、气体或空气的污染。

3.5

洁净室 cleanroom

空气悬浮粒子浓度受控的房间,其建造和使用方式使房间内进入的、产生的、滞留的粒子最少,房间内温度、湿度、压力等其他相关参数按要求受控。

[GB/T 25915.1—2010, 2.1.1]^[2]

3.6

数据分组 data stratification

为便于看出并理解重要趋势和偏差而对数据进行的重新组合。

3.7

估计值 estimate

根据样本估计结果获得的估计量的值。

[ISO 3534-1:1993,2.51]^[3]

3.8

估计 estimation

根据样本推断总体分布的未知成分,例如参数。

[ISO 3534-1:1993,2.49]^[3]

3.9

估计量 estimator

用于估计总体分布未知量的统计量。

[ISO 3534-1:1993,2.50]^[3]

3.10

危害 hazard

对人员、环境、工艺或产品有不良影响的生物、化学或物理的因素。

3.11

风险 risk

危害发生的可能性及其严重性。

[ISO/IEC 51 指南:1999,3.2]^[6]

3.12

风险区 risk zone

人员、产品或材料特别易受污染的界定空间。

3.13

目标值 target level

用户按自己目的所设定的微生物量值。

3.14

确认 validation

提供客观证据,认定特定的预期用途或应用要求已得到满足。

[GB/T 19000—2008,3.8.5]^[1]

3.15

活粒子 viable particle

携带一个或多个活微生物,或其本身就是活微生物的粒子。

3.16

活单元 viable unit

VU

计为一个单元的一个或多个活粒子。

注:将琼脂上的菌落计为活单元时,一般称之为菌落单元(CFU)。一个CFU可含一个或多个活单元。

4 生物污染数据的评估与分析

4.1 概述

GB/T 25916.1—2010 说明了干预值、预警值以及必要时目标值的设置、计数方法的确认、生物污染数据的采集。本部分所说明的是对采集数据的评估与分析。

处理风险区微生物采样结果,应考虑下述因素:

- 待采集的结果类型;
- 必要的信息;
- 采集结果的处理方法(如统计方法、相关性分析、人工智能,等等);
- 对结果进行分组以突出重要的趋势和偏差,即数据分层;
- 表达结果的方法(如定性、定量、图形、数字)以及所用的测量单位;
- 分析方法的稳定性和潜在问题;
- 趋势分析;
- 控制图;
- 对结果的估计、分析和报告。

建议生物污染数据的评估分两个阶段进行:初始监测阶段(设定流程)和日常监测阶段。

4.2 初始监测阶段数据的估计与评估(设定流程见图 1)

4.2.1 生物污染的显著性

为获得按 GB/T 25916.1—2010 采集的生物污染数据的可靠估计值,有必要考虑下述变量:

- 足够数量的样本,采样材料的均一性,适用时,样本稀释的准确度;
- 所涉及的活粒子的光谱组成及其随时间的变化率,不利条件和伤害对其存活与恢复的影响;
- 风险区和其他受控环境的各采样点的结果;
- 培养方法及计数方法;
- 选择分析方法,直接测量与间接测量间的关系。

4.2.2 纠错行动

为维持对检测实验室性能的控制,识别并排除任何可能造成差错的原因,是一项很重要的工作。对不符合技术要求的结果应及时调查,并应注意出现检测差错的可能性。

调查应包括:

- 突出异常结果的标准方法;
- 减少总误差或系统误差;
- 对变化的评估;
- 确定原方法修改后的“恢复效率”;
- 设备验证;
- 证明和文件;
- 重复分析时导出最终结果的清楚规则。

4.2.3 记录

对方法、仪器、内部审核等所有常规的、定期的检查,以及原始测量、计算、推导的数据和最终报告,

都应存档并保留。记录中应包括采样、准备、检测、评估和报告的相关执行人员的姓名。应能从文件中查到任何结果变化的时间及细节。应保留签字或标记的记录,并适时更新。应按照要求,用传真、邮件或电子邮件的形式发送报告。

对数据和记录,包括计算机中存储的数据,应给予适当保护。

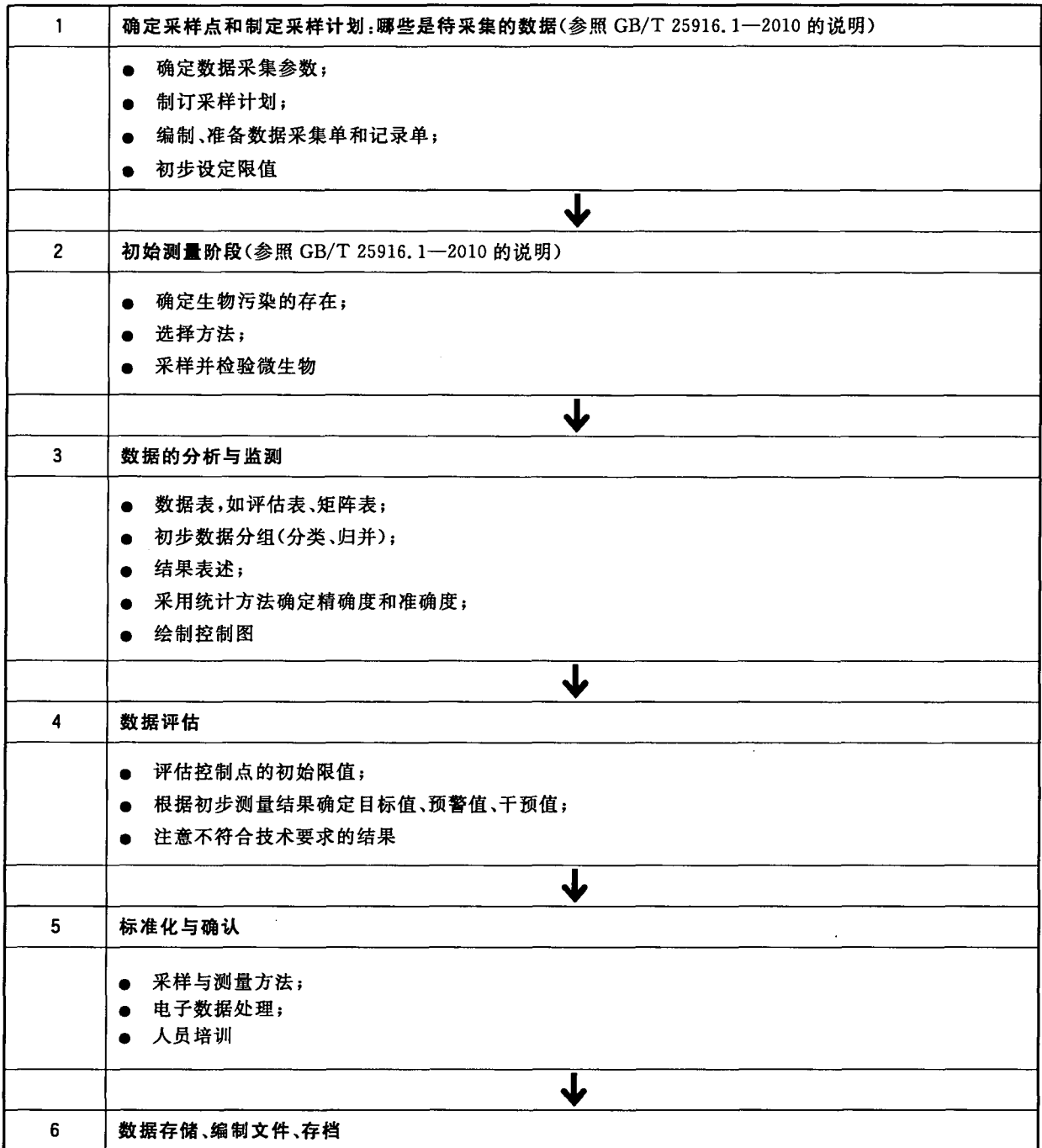


图 1 初始监测阶段数据的估计和评估

4.3 日常监测阶段所得生物污染数据的估计和评估(见图 2)

1	风险区内控制点的监测
	<ul style="list-style-type: none"> ● 检验按采样计划获取的样本; ● CFU 或 VU 计数; ● 记录 CFU 或 VU 数值
	↓
2	数据的分析和监测
	<ul style="list-style-type: none"> ● 数据分类——测量值分组:将数据列表或使用描述性统计方法; ● 结果表述; ● 检验时间趋势; ● 绘制控制图
	↓
3	数据的评估和分析
	<ul style="list-style-type: none"> ● 统计分析、相关性分析; ● 控制分析、人工智能
	↓
4	数据验证
	<ul style="list-style-type: none"> ● 计算; ● 计算机数据处理结果; ● 控制点的微生物级别; ● 风险区微生物浓度标准
	↓
5	结果评估和数据估计的结论
	<ul style="list-style-type: none"> ● 注意不符合技术要求的结果; ● 根据情况采取纠正行动; ● 根据需要调整目标值、干预值、预警值; ● 调整风险区微生物浓度标准的决定
	↓
6	数据存储、编制文件、存档

图 2 日常监测阶段数据的估计和评估

4.3.1 采样和样本跟踪

GB/T 25916.1—2010 阐明了获取有效结果的最重要步骤:采样。此外,实验室应有可靠适用的规程,从收取样本到分析得出最后结果的全程中,样本都标识清楚、处置无误,能从标识追溯到原始样本。

4.3.2 采集结果

应遵循 GB/T 25916.1—2010 规定的采样计划。此外,为了避免采集结果错误,还应考虑下述

因素:

- 特殊应用;
- 特定应用参数的识别;
- 在工艺和系统中的数据采集点;
- 检测系统的探测极限和灵敏度;
- 作业及作业数据的采集。

4.3.3 数据记录

为了确保在一定时间内,可随时调阅与所做检测实际有关的全部信息,应制订并实施明确无误的数据记录与处理方法,它应包含下述各个方面:

- 原始数据;
- 所记录信息的类别目录;
- 实验室文件或计算机资料的名称与位置;
- 用工作手册、工作表、计算机或其他适当的手段,记录各种实测值、运算值或其他相关信息;
- 对实测结果、运算及报告的记录、审核、纠正、签字和联署应遵循的相应程序;
- 采用一致的分析方法的建议;
- 特殊要求,法律或法规要求;
- 适合于应用场所的、对干预值、预警值和目标值有影响的要求。

4.3.4 数据评估

对数据结果进行统计计算之前,特别是面对众多实测记录时,应对数据进行压缩和分组,使其主要特征明显。为此,可用定性方法将测量结果分组,形成各种频繁程度图、表,或采用描述性统计方法。能用统计方法处理的数据,可以是单项测量结果,也可以是具有特定特征元素的计数。

对于每项测量:

- a) 需有文件说明制订方法的步骤及确认该方法所采用的统计技术;
- b) 一般情况下,该方法已在专业科学杂志或书中发表;
- c) 应说明所用测量方法的改进之处。

4.3.5 对结果的统计处理

统计方法的核心是从样本推断出所采样风险区的微生物总体。由于样本可能并未准确地反映污染的总体,因此这种推断存在风险。若进行了正确的监测和评估,则使用概率采样和统计学方法,可将这种风险量化并将其降低到允许水平。

建议采用多种统计方法对结果进行分析和评估。鉴于统计评估的复杂性,相关文献均有说明,本部分没有阐述监测和验证用统计方法的选择与应用问题。

4.3.6 趋势分析与控制图

单个样本的数据通常不足以说明问题。此外,微生物监测方法可能有严重缺陷,造成很大的变动性。因此,将一段时期内采集的数据以图显示,有助于辨明采样偏离趋势的变化,或有助于指明:虽然结果仍在规定限值内,但已发生了显著改变。

评价风险区的质量时,控制图是一种客观有效的统计手段^{[7],[8]},它特别适用于监测。以分批验收为目的进行的采样,可作为验证步骤[GB/T 25916.1—2010,要素 4.2f)]中采用的另一种质量控制方法。休哈特控制图^[4]、“距离”控制图或“累计图”等^[5],可能也适用于测量一般的随机分布偏差并突出显示不符合技术要求的结果。

4.4 验证

为了确定监测和分析方法能够保持其功效,应对监测结果进行定期审核。由此,通过审核规定的预警值、干预值或适用时的目标值,可验证风险区的微生物等级(另见 GB/T 25916.1—2010)。

4.5 不符合技术要求的结果

每项不符合技术要求的检测结果都需要进行评估,以确定该结果是否真实。图 3 的流程图给出的是如何进行评估的有关信息。至关重要,对不符合技术要求的结果,如不能确认为实验室差错的要加以调查,确定原因并决定所需采取的纠错措施。

初始监测期间设定的限值是暂时的,可随着日常监测的进程而改变。可将超过这些暂定限值的结果视为真实结果,它反映的是生物污染的实际变化,并据此对暂定技术要求重新进行评估。对此可能无需正式验证,但要证明该决定合理,并记录存档。

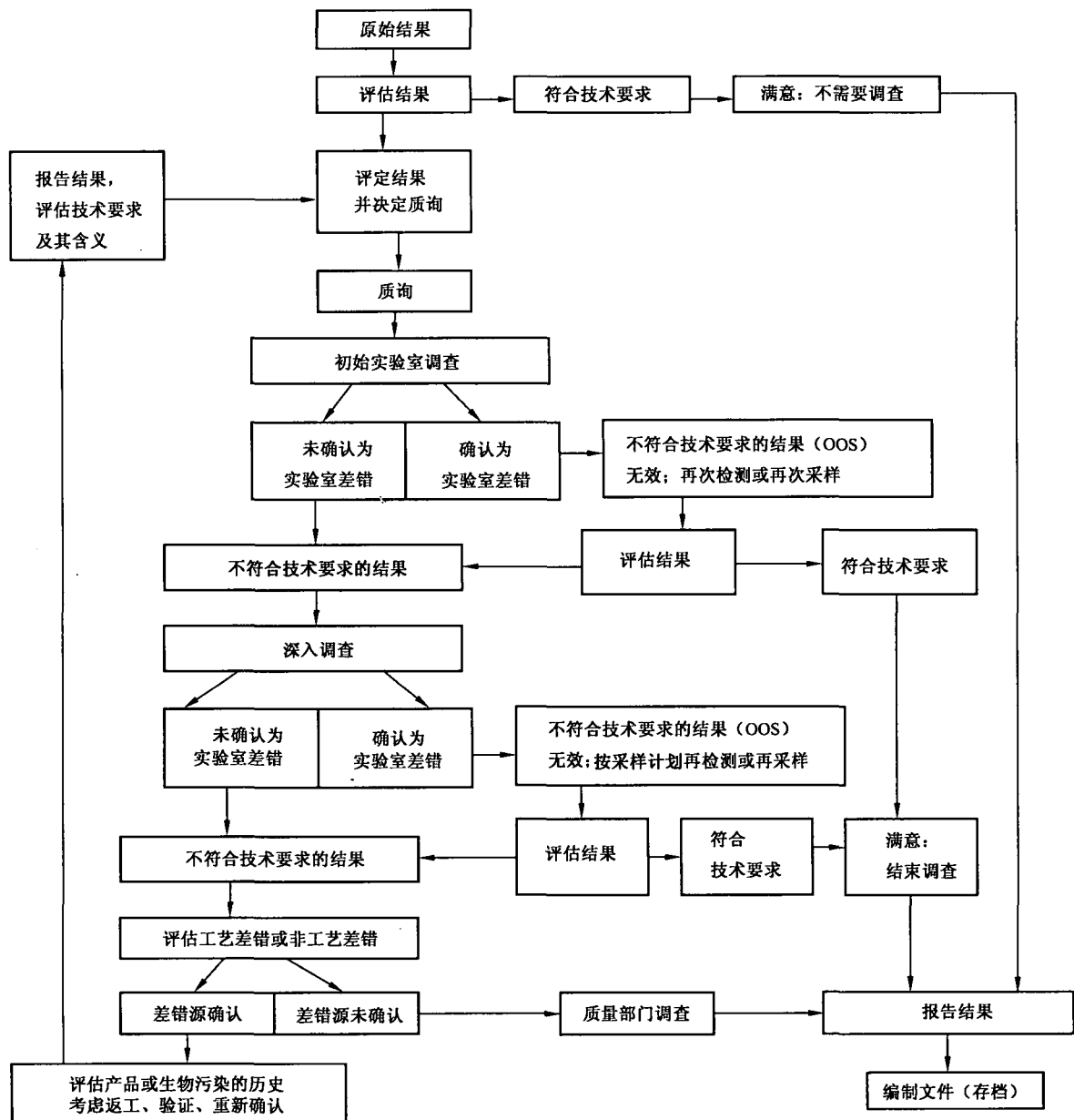


图 3 调查不符合技术要求的结果(OOS)

4.6 验证结果

报告结果之前,应明确验证规程,其中应包括:

- 由经过培训的适当人员对结果验收的书面规程;
- 若输入计算机,核对输入数据的规程;
- 报告和结果表述方面的规定;
- 结果发布方面的明确规定。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语(ISO 9000:2005, IDT)
 - [2] GB/T 25915.1—2010 洁净室及相关受控环境 第1部分:空气洁净度等级(ISO 14644-1:1999, IDT)
 - [3] ISO 3534-1:1993 Statistics—Vocabulary and symbols—Part 1:General statistical terms and terms used in probability
 - [4] ISO 8258:1991 Shewhart control charts
 - [5] ISO/TR 7871:1997 Cumulative sum charts—Guidance on quality control and data analysis using CUSUM techniques
 - [6] ISO/IEC Guide 51:1999 Safety aspects—Guidelines for their inclusion in standards
 - [7] GARFIELD, F. M. Statistical applications and control chart. Quality Assurance Principles for Analytical Laboratories, 13-29. AOAC International, Gaithersburg, Maryland, USA, 1992.
 - [8] McCORMICK, D. , ROACH, A. Statistics in Quality Control. Measurement, Statistics and Computation, Chapman, N. B. (ed.) pp. 422-464, John Wiley & Sons, chichester, New York, 1987
-