



# 浮游菌实时监测系统 (BAMS) 验证概要

## 替代微生物方法的统计评价

### BioAerosol Monitoring System Validation Summary



#### Guidance Documents:

- **USP <1223>**: Validation of Alternative Microbiological Methods
- **EP 5.1.6**: Alternative Methods for Control of Microbiological Quality
- **PDA TR 33 (2013)**: Evaluation, Validation, and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods

# 目录

1. 前言.....	3
2. 结果概述.....	3
3. 试验系统.....	4
4. 结果分析.....	4
4.1 准确度.....	4
4.2 精密度.....	6
4.3 线性.....	7
4.4 专属性.....	8
4.5 检测限 (LOD).....	10
4.6 定量限 (LOQ).....	12
4.7 范围.....	12
4.8 重现性.....	13
4.9 耐用性.....	14
4.10 等效性.....	15
5. 总结.....	16

# 浮游菌实时监测系统（BAMS）验证概要

## 1. 前言

本文概要阐述了一种用于实时环境微生物监测系统即 MicronView BAMS（BioAerosol Monitoring System）的验证结果。验证的过程和结果对于证明 BAMS 作为一种替代微生物学方法的可靠性至关重要，证明了 BAMS 的性能等效或优于传统微生物学方法。

BAMS 采用先进的激光诱导荧光技术，通过 405 nm 激光激发代谢化合物（如 NADH 和核黄素）来检测空气中的活性粒子。活性颗粒产生的荧光与空气中生物粒子数量直接相关，从而实现了对生物粒子实时监测和趋势分析。同时，BAMS 采用 Mie 氏散射测量颗粒粒径和气载总颗粒数，提供全面的活性粒子和非活性粒子数据。

依据 USP<1223>和 EP5.1.6 的规定，并参照 PDA TR33 的研究方法，对 BAMS 开展一系列方法学验证，并对结果进行统计评价。使用 Andersen 六级采样器（在本文中简称为 Andersen）作为对照。评估的关键验证参数包括：

- 准确度
- 精密度
- 线性
- 专属性
- 检测限
- 定量限
- 范围
- 重现性
- 耐用性
- 等效性

本报告强调了这些试验的结果和意义，并且证明了 BAMS 在微生物控制方面是可靠和有效的工具。

## 2. 结果概述

表 2-1 概要总结了 BAMS 的方法验证结果，每项参数均符合接受标准。BAMS 完全满足 USP <1223>和 EP 5.1.6 关于替代微生物学方法验证的所有要求，符合相关规定，具备了作为一种快速微生物检测方法的可靠性。

表 2-1 BAMS 验证结果总结

项目	试验菌株/试验材料	接受标准	结果
			/详情
均匀性测试	N/A	两个采样口的浓度差异 $\leq 15\%$	符合规定
			高、低浓度均符合接受标准
准确度	金黄色葡萄球菌	与 Andersen 六级采样器相比, BAMS 对活性颗粒的计数回收率 $\geq 70\%$	符合规定
	大肠埃希菌		五种试验微生物均符合接受标准
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
精密度	金黄色葡萄球菌	BAMS 的相对标准偏差 (RSD) 必须小于或等于 Andersen 六级采样器的 RSD, 且两者均 $\leq 35\%$	符合规定
	大肠埃希菌		五种试验微生物均符合接受标准
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
线性	金黄色葡萄球菌	决定系数 ( $R^2$ ) 必须大于等于 0.65, 以表明具有可接受的线性关系	符合规定
	大肠埃希菌		五种试验微生物均符合接受标准
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
专属性	金黄色葡萄球菌	BAMS 必须能够成功检测广泛的微生物种类, 包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、细菌芽孢以及真菌 (酵母菌和霉菌)	符合规定
	大肠埃希菌		所有试验微生物均可检测
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
	产黄青霉		
干扰测试	SiO <sub>2</sub> -0.56 $\mu\text{m}$	/	所有试验干扰物的假活性粒子计数百分比均不超过 10%
	SiO <sub>2</sub> -1.56 $\mu\text{m}$		
	SiO <sub>2</sub> -3.15 $\mu\text{m}$		
	一次性橡胶外科手套		
	一次性医用口罩		
	无尘布		
	无尘纸		
	一次性无纺布防护服		
	70% 异丙醇		
	7.5% 过氧化氢		
	75% 乙醇		

检测限	金黄色葡萄球菌	在试验条件下，BAMS 计算得出的检测限 (LOD) 必须在统计上等同于或优于 Andersen 六级采样器。	符合规定
	大肠埃希菌		BAMS 的检测限 (LOD 为 4 CFU/m <sup>3</sup> ) 在统计上等同于 Andersen 六级采样器的 LOD
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
	产黄青霉		
定量限	金黄色葡萄球菌	在试验条件下，BAMS 计算得出的定量限 (LOQ) 必须在统计上等同于或优于 Andersen 六级采样器。	符合规定
	大肠埃希菌		在试验条件下，BAMS 的定量限 (LOQ) 为 24-26 CFU/m <sup>3</sup>
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
	产黄青霉		
范围	金黄色葡萄球菌	/	试验的最低浓度为 4 CFU/m <sup>3</sup> ，最高浓度为 24,382 生物颗粒 /m <sup>3</sup> 。
	大肠埃希菌		
	藤黄微球菌		
	枯草芽孢杆菌		
	白色念珠菌		
重现性	藤黄微球菌	BAMS 必须在不同试验条件下满足准确性和精密度要求	符合规定 试验结果满足准确度和精密度要求。
	温度挑战	BAMS 必须展现出稳定的性能，具体要求如下： <ul style="list-style-type: none"> <li>流速偏差在±3%以内；</li> <li>散射计数效率符合 ISO 21501-4 标准；</li> <li>对于 0.5 μm 颗粒的荧光计数效率为 45% ± 10%。</li> </ul>	符合规定
湿度挑战			
等效性	所有试验微生物和物品	BAMS 必须满足所有验证试验要求，并符合 USP <1223>中规定的定量方法等效性要求	符合规定 BAMS 系统符合 USP <1223>中规定的定量方法的等效性要求。

### 3. 试验系统

试验系统设置如图 3-1A 和 3-1B 所示，该图提供了试验系统的全面概述。在开始验证试验之前，进行了气溶胶均匀性评估，以验证两个采样口生物气溶胶浓度的一致性。这一步对于确保验证过程中收集的数据的可靠性和可比性非常重要。均匀性试验结果如图 3-2 所示，表明两个采样口之间的气溶胶浓度变化在可接受范围内，差异小于 15%。这种一致性验证了 BAMS 与 Andersen 六级采样器比较试验系统的适用性。



图 3-1A 试验系统布局

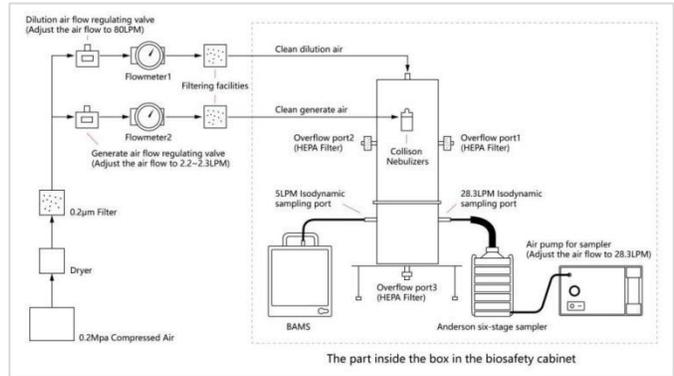


图 3-1B 试验系统流程图

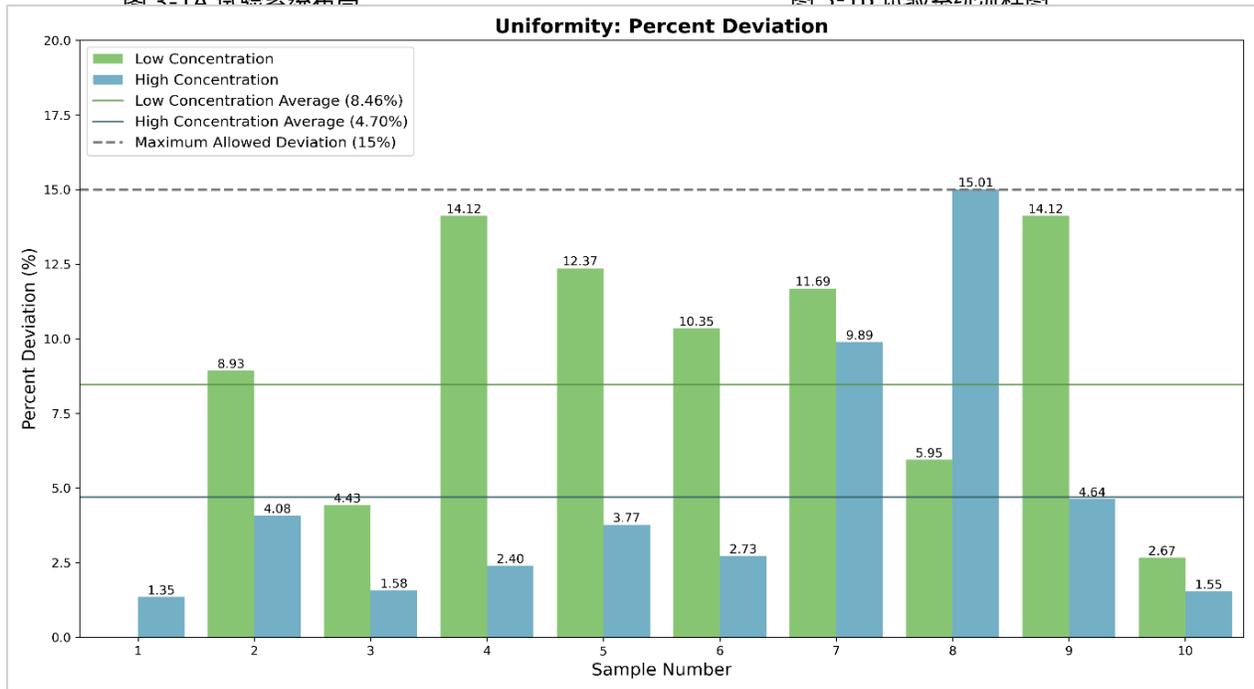


图 3-2 均匀性试验结果

## 4. 结果分析

### 4.1 准确度

**描述:**

准确性试验用以评估 BAMS 获得的结果与 Andersen 采样器获得的结果之间的一致性。该评估对于确保 BAMS 结果与既定参考方法的结果足够接近，这对确认 BAMS 在空气微生物采样中的适用性至关重要。

**接受标准:**

根据以下标准评估 BAMS 的性能:

与 Andersen 采样器相比，BAMS 的平均回收率不得低于 70%。换句话说，BAMS 生物粒子浓度 (Bio-particles/m<sup>3</sup>) 与 Andersen 菌落形成单位(CFU)浓度 (CFU/m<sup>3</sup>) 之比不得低于 0.70。此接受标准与 USP <1223>的要求一致，该标准强调必须通过与参考方法的充分一致性来证明替代微生物学方法的准确度。

**结果分析:**

使用以下五种微生物进行了全面的准确度研究:

- 金黄色葡萄球菌 (革兰氏阳性菌)
- 大肠埃希菌 (革兰氏阴性菌)
- 藤黄微球菌 (革兰氏阳性菌)
- 枯草芽孢杆菌 (革兰氏阳性, 产芽孢)
- 白色念珠菌 (真菌/酵母)

对于每一种微生物，都进行了 5 个不同浓度水平的试验，每个浓度水平都进行了 10 次重复实验，以确保统计学上的稳健性。试验设计，包括测试的微生物、浓度、采样时间和重复次数等在表 4-1 中列出 (该表适用于微生物测试的准确度、精密度、线性和特异性)。

表 4-1 准确度试验参数

微生物	目标浓度 (Bio-particles/m <sup>3</sup> )	采样时间 (s)	重复次数
金黄色葡萄球菌 (G+) 大肠埃希菌 (G-) 藤黄微球菌 (G+) 枯草芽孢杆菌 (G+, 产芽孢) 白色念珠菌 (真菌-酵母)	6,000	30	10
	9,000	30	10
	12,000	30	10
	15,000	20	10
	20,000	20	10
产黄青霉 (真菌-霉菌)	6,000	30	10
	20,000	20	10

结果显示，对于所有测试的五种微生物，BAMS 生物颗粒浓度与 Andersen 的 CFU 浓度比值在所有重复实验和浓度下均超过了 0.70。五种微生物的总体平均浓度比值在 0.98 至 2.23 之间，如图 4-1-1 所示。BAMS 在各项试验中始终达到或超过接受标准的回收率。

**结论:**

BAMS 准确度试验结果确认该仪器符合 USP <1223>中规定的所有测试微生物种类的接受标准。浓度比值始终高于要求的阈值，且总体平均值始终处于可接受范围内，BAMS 已证明其能够提供准确可靠的微生物回收结果，且与 Andersen 采样器相比，表现相当或更佳。

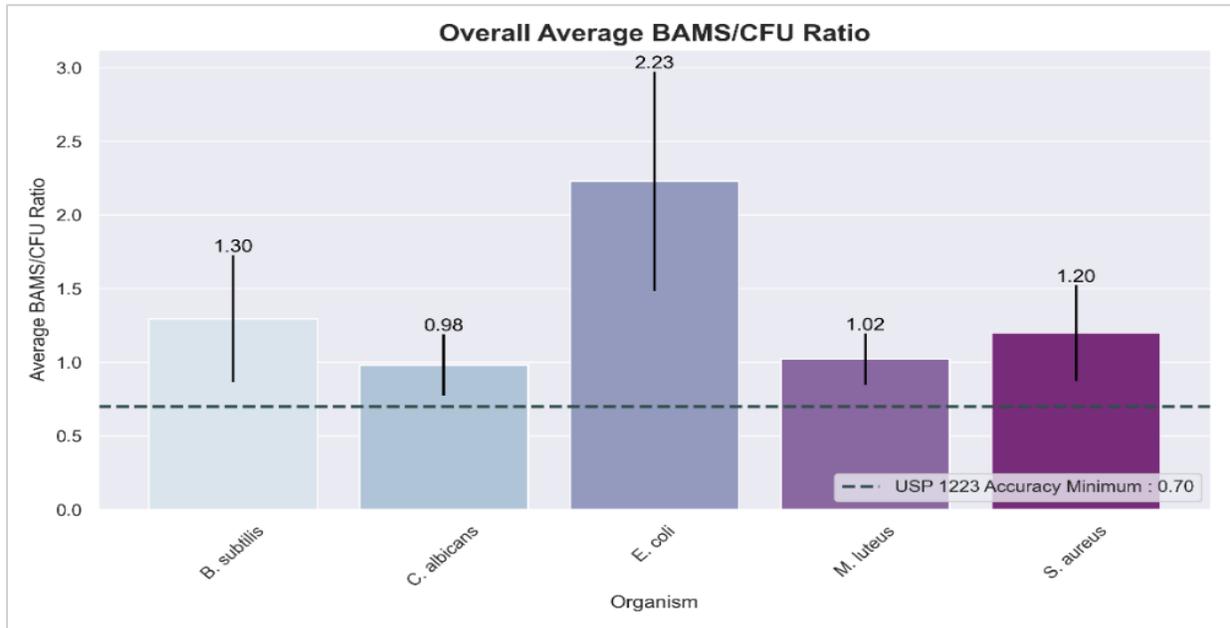


图 4-1-1 准确度总体平均比值结果

## 4.2 精密度

**描述:**

精密度试验旨在评估在将该程序反复应用于多个实验制备的微生物悬浮液样本时，各个试验结果之间的一致性。精密度为了衡量结果的一致性和可重复性，通常以相对标准偏差 (RSD) 表示。根据 USP <1223>要求，精密度试验至少分析五个试验菌株悬浮液，每个试验菌悬浮液至少进行十次重复试验以计算 RSD，确保在确定方法的可重复性时具有统计学上的可靠性。

**接受标准:**

按照以下标准评估 BAMS 的精密度:

1. BAMS 系统的相对标准偏差 (RSD) 不得超过传统培养参考方法 (Andersen 采样器) 的相对标准偏差 (RSD) 。

2. 在各试验浓度水平下，BAMS 和 Andersen 方法的相对标准偏差（RSD）不得超过 35%。

**结果分析:**

确保全面的数据收集，对于每种微生物，测试了五个不同的浓度水平，每个浓度水平进行了十次重复试验。

精密度试验结果显示，BAMS（以生物颗粒/m<sup>3</sup>报告）和 Andersen 六级采样器（以 CFU/m<sup>3</sup>报告）的 RSD 值在所有测试试验条件下均低于 35% 的接受标准。此外，BAMS 的 RSD 值在所有测试浓度下始终低于 Andersen 六级采样器，说明了 BAMS 设备具有优越的精密度。

图 4-2-1 总结了精密度试验结果，突出展示了 BAMS 与 Andersen 系统在测试范围内的比较。这些结果显示 BAMS 在不同条件下提供一致且可重复的微生物回收数据的可靠性。

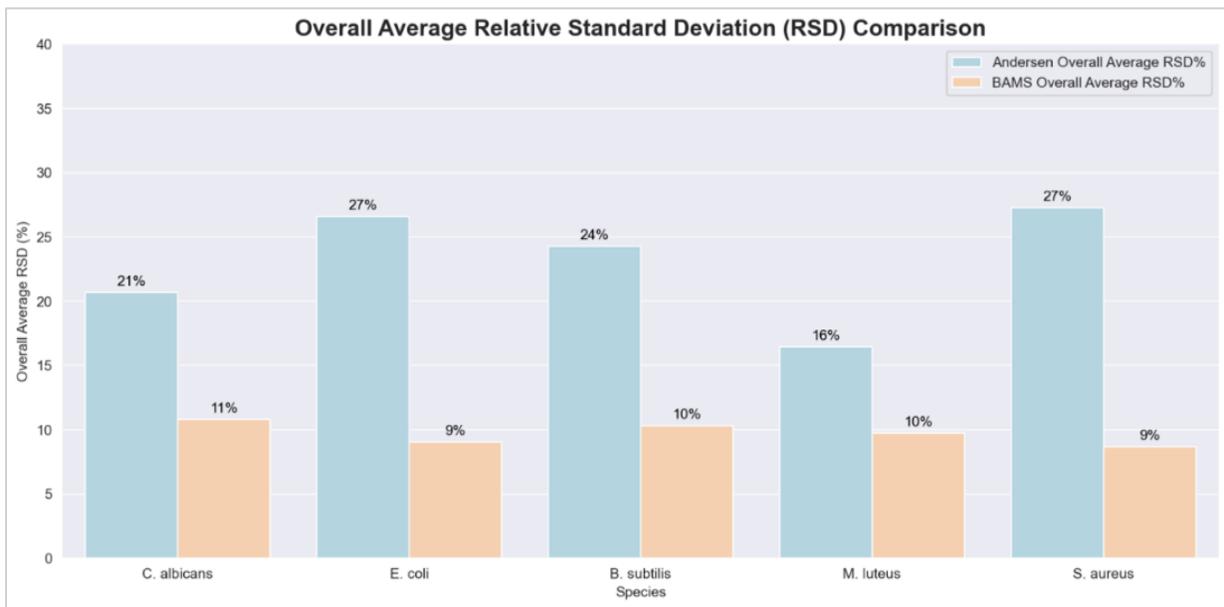


图 4-2-1 RSD 结果的总体均值

**结论:**

精密度试验结果表明，BAMS 符合 USP <1223> 规定的接受标准。五种微生物所有试验浓度的相对标准偏差（RSD）值均在允许范围内，并且 BAMS 表现出比 Andersen 六级采样器更高的精密度。这表明 BAMS 可作为在受控环境中定量检测空气中微生物的高度一致且可靠的方法。

**4.3 线性**

**描述:**

线性试验评估了 BAMS 在不同浓度水平范围内准确测量微生物浓度的能力。在五个浓度水平下，对 Andersen 六级采样器获得的结果平均值 (CFU/m<sup>3</sup>) 与 BAMS 结果平均值 (生物颗粒/m<sup>3</sup>) 进行了相关性分析。

**接受标准:**

决定系数 (R<sup>2</sup>) 必须大于或等于 0.65，以证明 BAMS 检测结果与参考方法 Andersen 六级采样器之间具有可接受的线性关系。

**结果分析和结论:**

如表 4-3-1 所总结，所有测试微生物的判定系数 (R<sup>2</sup>) 均超过了 0.65 的阈值，表明 BAMS 结果与 Andersen 结果之间存在相关性。这些结果证实，BAMS 符合线性接受标准，并在测试浓度范围内表现出可靠的性能。

表 4-3-1 线性结果汇总

Linearity Results Summary		
Organism	Minimum Linearity Requirement	R <sup>2</sup> Result
C. albicans	R <sup>2</sup> ≥ 0.65	0.9993
E. coli		0.8714
B. subtilis		0.7953
M. luteus		0.9924
S. aureus		0.9465

## 4.4 专属性

### 4.4.1 专属性试验

**描述:**

微生物专属性试验评估了 BAMS 检测空气环境中常见多种微生物的能力。试验的微生物包括:

- 金黄色葡萄球菌 (革兰氏阳性菌)
- 大肠埃希菌 (革兰氏阴性菌)
- 藤黄微球菌 (革兰氏阳性菌)
- 枯草芽孢杆菌 (革兰氏阳性, 产芽孢)
- 白色念珠菌 (真菌/酵母)
- 产黄青霉 (霉菌, 产孢子)

**接受标准:**

必须证明 BAMS 具备检测其部署环境中广泛微生物种类的能力，包括细菌、芽孢和真菌孢子。

**结果分析和结论:**

专属性结果汇总于表 4-4-1，证实 BAMS 可以成功检测出所有试验微生物类型，包括革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌、细菌芽孢、酵母菌以及霉菌孢子。这些结果证明 BAMS 符合特异性要求，确保其在多种环境条件下的检测有效性。

表 4-4-1 专属性结果汇总

Specificity Results Summary			
Organism	Organism Characteristics	BAMS	Andersen
C. albicans	Fungi - Yeast	√	√
E. coli	G- Bacteria	√	√
B. subtilis	G+ Bacterial (Spores)	√	√
M. luteus	G+ Bacteria	√	√
P. chrysogenum	Fungi - Mold (Spores)	√	√
S. aureus	G+ Bacteria	√	√

#### 4.4.2 可能的假阳性干扰物试验

##### 描述:

干扰物试验旨在确保 BAMS 能够准确区分生物颗粒和非生物颗粒干扰物。测试的目标是确认可能的假阳性干扰物（如灰尘或其他颗粒）能被正确识别和分类，不会被误判为活性颗粒达到不可接受的程度。测试涵盖了常见的洁净室材料和物质，包括：

- 一次性医用口罩
- 一次性无纺布防护服
- 一次性橡胶外科手套
- 无尘布 and paper
- SiO<sub>2</sub> (0.56µm, 1.56µm, 3.15µm)
- 7.5% 过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
- 70%异丙醇 (IPA)
- 75% 乙醇

##### 结果分析:

测试结果如图 4-4-1 所示，表明 BAMS 在假阳性干扰方面表现出极低的发生率，多种试验材料的活性粒子的计数率仅为 0.10%-7.90%。然而，具体结果显示某些试验材料的活性粒子计数率较高，包括：

- **无尘布和无尘纸**：这些材料并非无菌，可能含有微量微生物污染。这种污染可能导致其较高的活性粒子计数率，这凸显了在关键环境采样时避免使用非无菌材料的重要性。一般情况下，这类材料不会出现在无菌环境中。
- **75%乙醇**：这种挥发性化合物可能与 BAMS 的激光诱导荧光系统产生相互作用，从而导致较高的假阳性读数。为减少干扰，建议在主动采样过程中使用替代的消毒剂，例如异丙醇 (IPA) 或过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。

此外，作为分析的一部分，还评估了 B/P 比（活性颗粒与总颗粒的比例）。当 B/P 比超过 10% 时，表明存在显著干扰，该材料不适合在采样过程中使用。B/P 比低于 10% 的材料干扰较低，但

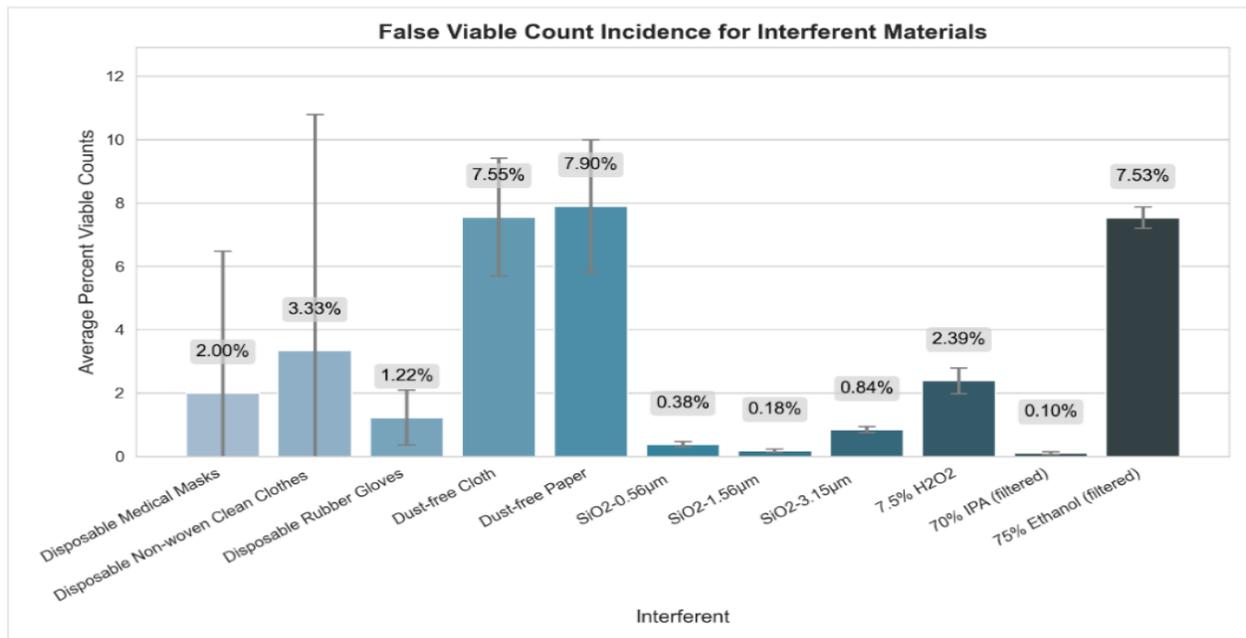


图 4-4-1 BAMS 对干扰物的假阳性计数概率

在具有严格活性颗粒计数要求的区域（例如 A 级洁净室）中，仍需谨慎使用。

### 结论:

干扰物试验表明，BAMS 能够可靠地区分生物颗粒和非生物干扰物。然而，为了确保最佳性能，在关键环境中进行主动采样时，应避免使用会导致较高干扰的材料或非无菌材料。此处提供的建议有助于使用 BAMS 进行高效且准确的监测。

## 4.5 检测限 (LOD)

**描述:**

该试验旨在确认 BAMS 在指定测试条件下能够检测到微生物的最低浓度。BAMS 的检测限 (LOD) 值是基于 Andersen 六级采样器的 LOD 值确定的。本试验选择了几种空气环境中常见的主要微生物, 包括:

- 金黄色葡萄球菌 (革兰氏阳性菌)
- 大肠埃希菌 (革兰氏阴性菌)
- 藤黄微球菌 (革兰氏阳性菌)
- 枯草芽孢杆菌 (革兰氏阳性, 产芽孢)
- 白色念珠菌 (真菌, 酵母)
- 产黄青霉 (真菌, 霉菌孢子)

检测限试验的流程和方法详见图 4-5-1。

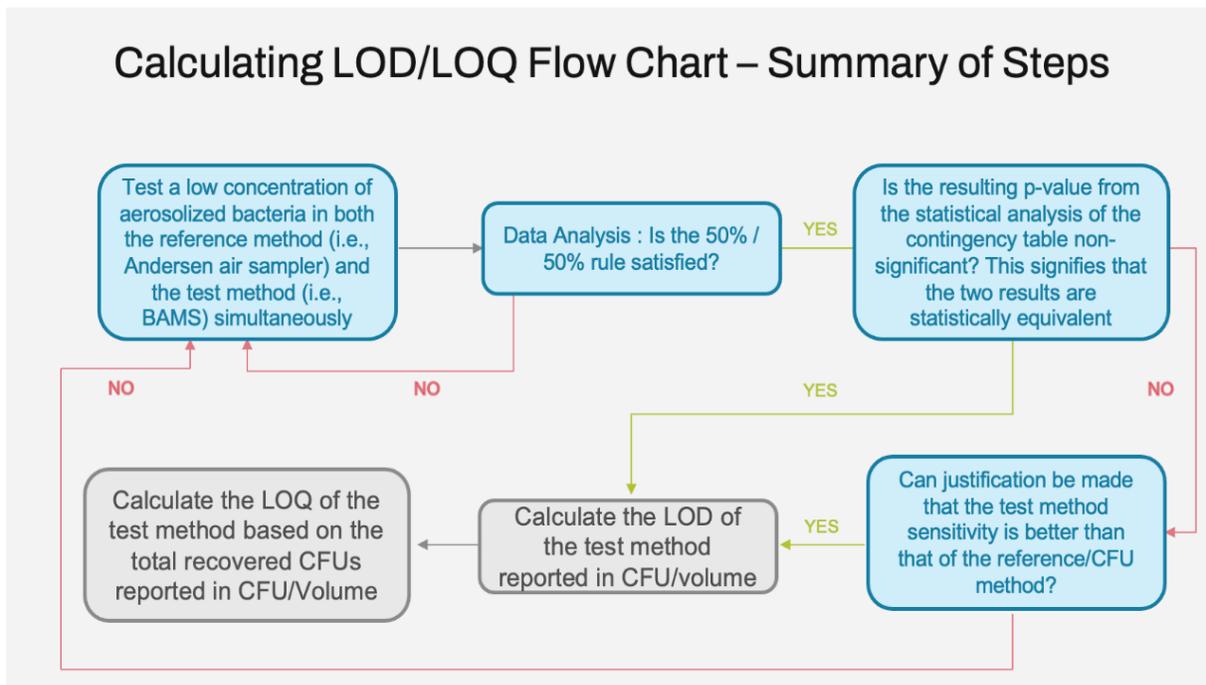


图 4-5-1 LOD/LOQ 流程图

**接受标准:**

BAMS 计算得出的检测限 (LOD) 必须在统计上等同于或优于 Andersen 六级采样器的 LOD。

**结果分析 和结论:**

如表 4-6-1 所示, LOD 试验结果表明, 六种试验微生物的 LOD 范围为 4-5 CFU/m<sup>3</sup>。使用 Fisher 检验的统计分析表明, BAMS 的 LOD 结果在统计上与 Andersen 六级采样器的结果等效。这些结果确认 BAMS 符合接受标准, 能可靠地检测低浓度的微生物, 并且与参考方法的性能一致。

## 4.6 定量限 (LOQ)

### 描述:

该试验的目的是证明 BAMS 在指定试验条件下准确定量最低数量微生物的能力。定量限 (LOQ) 是能够以可接受的准确度和精密度计数的微生物最小浓度。BAMS 的 LOQ 是根据 LOD 测试结果确定的。

### 接受标准:

BAMS 计算得出的定量限 (LOQ) 必须等同于或优于 Andersen 六级采样器的 LOQ。

### 结果分析和结论:

如表 4-6-1 所示, LOQ 测试结果表明, 六种测试微生物的 LOQ 范围为 24-26 CFU/m<sup>3</sup>。这些结果确认 BAMS 符合 LOQ 的验收标准, 证明其能够以准确且精密的方式量化低浓度的微生物, 其性能与参考方法相当或更优。

表 4-6-1 LOD/LOQ 结果汇总

Limit of Detection and Quantification Results Summary					
Species	Statistical Test Used	Resulting P-Value	Significance Level P=0.05	LOD (CFU/m <sup>3</sup> )	LOQ (CFU/m <sup>3</sup> )
E. coli	Fisher's Exact	0.24	Statistically Equivalent	5	26
M. luteus	Fisher's Exact	0.34	Statistically Equivalent	5	24
B. subtilis	Fisher's Exact	0.14	Statistically Equivalent	5	25
C. albicans	Fisher's Exact	0.14	Statistically Equivalent	4	24
S. aureus	Fisher's Exact	0.24	Statistically Equivalent	4	24
P. chrysogenum	Fisher's Exact	0.06	Statistically Equivalent	5	25

## 4.7 范围

### 描述:

该测试的目的是验证 BAMS 可检测空气微生物的采样范围。该范围是在先前测试中符合准确度、精密度、线性和检测限 (LOD) 标准的微生物最低浓度与最高浓度之间的区间。

### 结果分析:

试验结果汇总于表 4-7-1, 显示满足准确、精密度和线性度要求的最高浓度为 24,382 个生物颗粒/m<sup>3</sup>, 而通过 LOD 试验确定的最低浓度为 4 CFU/m<sup>3</sup>。

表 4-7-1 范围结果汇总

Range Results Summary		
	Detected Value	Test Source
Minimum	4 (CFU/m <sup>3</sup> )	Limit of Detection
Maximum	24382 (Bioparticles/m <sup>3</sup> )	Accuracy/Precision/Linearity

## 结论:

该验证试验将 BAMS 的计数范围确定为 4 CFU/m<sup>3</sup>至 24,382 个生物颗粒/m<sup>3</sup>。值得注意的是,在实际应用中, BAMS 具有检测单个生物颗粒的能力,使其在特定环境中超越验证范围,提供更高的灵敏度。

## 4.8 重现性

### 描述:

耐用性测试旨在评估 BAMS 在不同试验条件下(包括测试时间、分析人员和采样设备变化)的一致性和可靠性。试验使用藤黄微球菌,浓度约为 15 个生物颗粒/L,不同试验条件下测试重复 10 次。

### 接受标准:

1. 准确度和精密度的测试结果必须符合第 4.1 节(准确度)和第 4.2 节(精密度)中规定的要求。
2. 不同条件下两次试验结果的比值不得低于 0.70。

### 结果分析:

重现性结果汇总于表 4-8-1 中,显示两次试验均满足准确度和精密度要求。对于相同气溶胶浓度, BAMS 计数结果的比值接近 1, 试验 1/试验 2 的平均比值为 1.06, 试验 2/试验 1 的平均比值为 0.96。

统计分析进一步验证了不同条件下试验结果的一致性:

- 对两次试验的 10 组 BAMS 结果(生物颗粒/m<sup>3</sup>)进行配对样本 t 检验,无显著差异 (**p=0.38**)。
- 同样,对两次试验的 10 组 Andersen 结果(CFU/m<sup>3</sup>)进行配对样本 t 检验,也无显著差异 (**p=0.87**)。

表 4-8-1 重现性结果汇总

<b>Ruggedness : Comparison Ratio</b>		
Test	Requirement	Ratio Result
Cross-test Ratio (BAMS Test 1 / BAMS Test 2)	$\geq 0.70$	1.06
Cross-test Ratio (BAMS Test 2 / BAMS Test 1)		0.96
Accuracy Test 1 (BAMS Test 1 / Andersen Test 1)		1.06
Accuracy Test 2 (BAMS Test 2 / Andersen Test 2)		1.03
<b>Ruggedness : Precision</b>		
Test	Precision: RSD% Requirement	Precision RSD % Result
BAMS Test 1	$\leq 35\%$	8.0%
Andersen Test 1		13.0%
BAMS Test 2		17.1%
Andersen Test 2		28.4%
<b>Ruggedness : Statistical Analysis</b>		
Instrument	Statistical Significance Requirement	p-value Result
BAMS Test 1 vs. Test 2	p-value non-significant ( $> 0.05$ ) as determined by paired t-test	0.38
Andersen Test 1 vs. Test 2		0.87

#### 结论:

重现性试验结果表明, BAMS 在不同试验条件下提供了一致且可靠的结果, 并满足所有接受标准。

## 4.9 耐用性

#### 描述:

耐用性试验旨在评估 BAMS 在方法参数出现小幅变化时保持稳定性能的能力。本次评估确保 BAMS 在实际使用条件下的可靠性。测试的关键参数包括流速、散射计数效率和荧光计数效率, BAMS 挑战以下环境条件:

- 高低温: 35°C和 5°C
- 高相对湿度: 90% RH

#### 接受标准:

1. 流速: 在经历温度或湿度挑战后, 偏差不得超过 $\pm 3\%$ 。
2. 散射计数效率: 必须符合 ISO 21501-4 标准:
  - 对于最小可检测颗粒尺寸 0.5 $\mu\text{m}$ , 计数效率为 50%  $\pm$  20%;
  - 对于颗粒尺寸 1.0 $\mu\text{m}$  (为最小可检测尺寸的 1.5 至 2 倍), 计数效率为 100%  $\pm$  10%。

3. 荧光计数效率：必须满足内部标准，对于最小可检测颗粒尺寸 0.5 $\mu$ m，计数效率为 45%  $\pm$  10%。

### 结果分析:

结果汇总于表 4-9-1 中，结果显示 BAMS 在 5 $^{\circ}$ C、35 $^{\circ}$ C 或 90% 相对湿度条件挑战后，成功通过了流速、散射计数效率和荧光计数效率的所有关键性能测试。

表 4-9-1 耐用性结果汇总

Robustness : Low Temperature (5 $^{\circ}$ C)		
Test	Requirement	Result
Flow Rate Deviation Percent	$\leq$ 3%	0.47%
0.5 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	50% +/- 20%	47.47%
1.0 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	100% +/- 10%	98.23%
Fluorescent Counting Efficiency Percent	45% +/- 10%	43.30%
Robustness : High Temperature (35 $^{\circ}$ C)		
Test	Requirement	Result
Flow Rate Deviation Percent	$\leq$ 3%	1.06%
0.5 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	50% +/- 20%	37.22%
1.0 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	100% +/- 10%	93.37%
Fluorescent Counting Efficiency Percent	45% +/- 10%	43.06%
Robustness : High Humidity (90% RH)		
Test	Requirement	Result
Flow Rate Deviation Percent	$\leq$ 3%	0.47%
0.5 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	50% +/- 20%	44.25%
1.0 $\mu$ m Counting Efficiency Percent	100% +/- 10%	102.58%
Fluorescent Counting Efficiency Percent	45% +/- 10%	51.06%

### 结论:

这些结果表明，BAMS 在显著严苛于洁净室常见环境条件（18-26 $^{\circ}$ C，45-60% RH）的挑战下表现非常可靠。因此，BAMS 的稳健性确保其在日常操作环境中的性能始终稳定可信。

## 4.10 等效性

### 描述:

当两种分析方法的结果对于预期用途足够相似时，即可确立其等效性。证明等效性需要满足预先设定的标准，以验证替代方法与药典方法之间的相似性。根据 USP<1223>，建立替代分析方法等效性有以下四种方法：

1. **接受程序：** 满足最低性能或接受标准，而无需按照药典方法开展等效性评价。

2. **性能等效性**：根据以上参数（如准确度、精密度、特异性、LOD、LOQ、重现性）的结果证明与药典方法的结果等效或更优。可以通过相关性曲线展示在产品规格范围内的相关性来证明这种等效性。
3. **结果等效性**：展示替代方法与药典方法产生的数值结果是等效的。
4. **决策等效性**：确保替代方法与药典方法在通过/未通过的判断结果上是一致的。

对于定量微生物学方法，由于结果单位或数值的差异（如 CFU 与生物颗粒/m<sup>3</sup>），传统等效性可能无法完全证明。因此，等效性重点强调以下两个接受标准：

- **精密度**：替代方法必须表现出至少可接受的精密度（重复性）。
- **相关性（线性）**：替代方法的结果应与药典方法的结果高度相关，表明用 CFU 表示的定量接受标准可以表示为替代方法的单位。

### 结果分析：

BAMS 满足精密度和相关性（线性）以及其他性能等效性接受标准：

- **精密度**：如第 4.2 节所述，BAMS 生物颗粒浓度 (Bio-particles/m<sup>3</sup>) 的 RSD 值低于 Andersen 方法 (CFU/m<sup>3</sup>)，表明其结果具有更高的一致性。
- **相关性（线性）**：第 4.3 节确认，BAMS 的生物颗粒浓度 (Bio-particles/m<sup>3</sup>) 与 Andersen 方法测得的 CFU/m<sup>3</sup> 结果高度相关，可实现两种测量单位之间的结果等效。
- **准确度**：第 4.1 节表明，BAMS 在微生物计数方面等同或优于药典培养方法。
- **特异性**：第 4.4 节表明，BAMS 能够检测多种微生物，并对洁净室材料表现出极低的假阳性干扰率。
- **检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ)**：第 4.5 和第 4.6 节确认，BAMS 的检测限和定量限在统计上等同于 Andersen 采样器。
- **检测范围**：如第 4.7 节所述，BAMS 的上限检测范围显著高于药典培养方法。
- **重现性**：第 4.8 节显示，BAMS 在不同条件下的可重复性与药典培养方法相当。

### 结论：

BAMS 在性能、精密度和相关性（线性）方面与传统的平板计数法 (Andersen 六级采样器) 相当或超过其能力。它能够提供高度一致和可靠的结果，并且在各种环境条件下具有很好的稳定性，因此它是定量微生物分析的优越的替代方法。

## 5. 总结

MicronView BAMS 的方法学验证证实了其作为空气微生物监测替代方法的可靠性和有效性。通过严格的测试，该系统等效或优于 USP <1223> 中列出的关于准确度、精密度、线性、特异性、检测限 (LOD)、定量限 (LOQ)、范围、重现性和耐用性要求。

BAMS 与 Andersen Andersen 方法具有高度一致性，在各种环境下都能提供等效、准确的结果，具有很强的相关性。其在各种环境下都能可靠运行的能力凸显了 BAMS 优越的耐用性和适用

于洁净室监测的特点。此外，BAMS 通过其先进的设计最大限度地减少假阳性干扰物质的影响，具体如特异性结果所示。

BAMS 采用激光诱导荧光技术，能够快速准确地探测空气中的微生物，为在受监管行业中保持严格的微生物控制提供了有价值的工具。此外，BAMS 能够连续捕获实时数据的能力使其成为出色的趋势分析工具，使用户能够建立监控模型并更快发现潜在问题。BAMS 验证结果表明，BAMS 非常适合应用于关键环境以提高效率和合规性，并为微生物控制提供可靠的实时数据。