

# 疫苗生产车间生物安全通用要求

## 目录

|                   |    |
|-------------------|----|
| 1 范围.....         | 1  |
| 2 术语和定义.....      | 1  |
| 3 风险管理.....       | 3  |
| 4 防护水平分级.....     | 6  |
| 5 机构与人员.....      | 6  |
| 6 车间与设施.....      | 7  |
| 7 生产设备.....       | 12 |
| 8 验证和评估.....      | 14 |
| 9 文件管理.....       | 15 |
| 10 安全管理.....      | 18 |
| 11 生物安保.....      | 24 |
| 12 安全控制和持续改进..... | 25 |

# 疫苗生产车间生物安全通用要求

## 1 范围

本文件规定了不同生物安全防护级别疫苗生产车间（以下简称“车间”）的风险管理、设施设备和安全管理等方面的生物安全通用要求。

本文件适用于涉及使用病原微生物进行疫苗生产的车间建设、运行和管理。

## 2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 2.1 一级屏障 primary barrier

操作者和被操作对象之间的隔离，也称一级隔离。

[GB50346-2011，术语 2.0.1]

### 2.2 二级屏障 secondary barrier

车间和外部环境的隔离，也称二级隔离。

注：改写 GB50346-2011，术语 2.0.2

### 2.3 防护区 containment area

车间内生产、检验活动的生物风险相对较大的物理分区，需对车间的平面布局、围护结构的密闭性、气流流向、人员控制、个体防护以及废弃物处置等进行控制。

注：改写 GB 19489-2008，术语和定义 2.14

### 2.4 缓冲间 buffer room

设置在被污染概率不同房间或区域间的密闭室，需要时，设置机

械通风系统，其门具有互锁功能，不能同时处于开启状态。

注：改写 GB 19489-2008，术语和定义 2.6

## 2.5 核心工作区 core work area

防护区中直接从事高风险操作的区域。

## 2.6 定向气流 directional airflow

从污染概率小区域流向污染概率大区域的受控制的气流。

[GB 19489-2008，术语和定义 2.7]

## 2.7 生物安全柜 biological safety cabinet

具备气流控制及高效空气过滤装置的操作柜，可有效降低操作过程中产生的有害气溶胶对操作者和环境的危害。

注：改写 GB 19489-2008，术语和定义 2.5

## 2.8 生物安全型高效空气过滤装置 biosafety high efficiency particulate air filtration device

用于有生物安全要求的场所，安装有高效空气过滤器并具备原位检漏和消毒条件的空气过滤装置。

## 2.9 生物型密闭阀 bio-closed valve

阀体及密封原件耐消毒剂腐蚀，耐老化，关闭时的密闭性应满足其所隔离的设施、设备及管道的相关密闭性测试要求。

## 2.10 生物安全型压力蒸汽灭菌器 biosafety autoclave

对冷凝水和排气(汽)具备生物安全处理措施的压力蒸汽灭菌器。

## 2.11 风险管理 risk management

在风险方面，指导和控制组织的协调活动。

[GB/T 23694-2013，定义 3.1]

## 2.12 风险评估 risk assessment

识别风险并评估风险大小，以及确定是否可接受的全过程。包括风险识别、风险分析和风险评价。

注：改写 GB/T 23694-2013，定义 4.4.1。

## 2.13 风险应对 risk treatment

处理风险的过程，选择并执行一种或多种改变风险的措施，包括改变风险事件发生的可能性或后果的措施。

注 1：通常指基于风险评估结果，为降低风险而采取的综合措施。其最终目标是降低事故发生的频率和/或事故的严重程度，使剩余风险可接受。

注 2：改写 GB/T 23694-2013，定义 4.8.1。

# 3 风险管理

## 3.1 原则性要求

3.1.1 风险管理应贯穿车间的设计建造、运行和管理的全过程。

3.1.2 企业生物安全委员会应明确生物安全风险管理目标；将风险管理纳入企业文化和日常工作中；确保风险应对措施落实在安全管理体系文件中。

3.1.3 风险评估应由具有经验的专业人员，即对所涉及的病原微生物、设施设备及生产检验流程熟悉的人员（不限于本企业内）进行。

3.1.4 风险评估报告应作为企业采取风险应对措施、建立生物安全管理体系和制定安全操作规程的重要依据。

3.1.5 风险管理所依据的资料及拟采取的风险应对措施、安全操作规程等应以国家主管部门、世界卫生组织、国际标准化组织等机构或行业权威机构发布的指南、标准等为依据；任何新技术在使用前应经过充分验证，适用时，应得到相关主管部门的批准。

3.1.6 风险评估报告应得到企业生物安全委员会的批准。对未列入国家相关主管部门发布“名录”的病原微生物的风险评估报告，适用

时，应得到相关主管部门的批准。

## 3.2 风险管理准备

3.2.1 企业应收集风险管理相关的资料，如：相关法律法规、部门规章和标准规范等，生产工艺、设施设备、病原微生物等相关信息，并对其进行分析、梳理，融入管理体系。

3.2.2 企业应充分考虑内外部利益相关方的核心关注点，收集并处理企业内外部环境相关的信息。

3.2.3 制定风险管理方案，包括（不限于）人员分工和职责、时间安排以及监督考核等内容，规定适用的风险评估方法、应保存的记录以及与其它项目、过程和活动的关联等。

## 3.3 风险管理实施

### 3.3.1 风险评估

#### 3.3.1.1 风险识别

操作活动的风险识别应考虑（不限于）以下内容：

a) 生产操作涉及的病原微生物的特性，如：来源、传染性、传播途径、易感性、潜伏期、剂量-效应（反应）关系、致病性（包括急性与远期效应）、变异性、在环境中的稳定性、与其他生物和环境的交互作用、相关实验数据、流行病学资料、预防和治疗方案等；

b) 单批次生产涉及的病原微生物操作量；

c) 生产工艺涉及的风险；

d) 产品检验涉及的风险；

e) 设施设备维护涉及的风险，特别是容器、管道、阀门等泄漏的风险；

f) 设施、设备、材料和外部服务等相关的风险；

g) 人员相关的风险；

h) 适用时，实验动物相关的风险；

i) 意外事件、事故带来的风险；

j) 病原微生物被误用和恶意使用等生物安保的风险；

k) 化学、物理、辐射、电气、水灾、火灾、自然灾害等的风险；

1) 信息安全相关的风险。

### 3.3.1.2 风险分析

企业应对风险涉及事件发生的可能性及其后果的严重性进行分析，并确定风险等级。

### 3.3.1.3 风险评价

企业依据风险等级，根据自身实际情况判定风险是否可接受。当风险可接受时，应保持已有的生物安全措施；当风险不可接受时，应采取风险应对措施以消除、降低或控制风险。

## 3.3.2 风险应对

3.3.2.1 选择风险应对措施时，应考虑的因素包括(不限于)：

- a) 法律法规、标准规范方面的要求；
- b) 风险应对措施的实施成本与预期效果；
- c) 选择几种应对措施，将其单独或组合使用；
- d) 利益相关方的诉求、对风险的认知和承受度，以及对某些风险应对措施的偏好。

3.3.2.2 风险应对措施在实施过程中可能无法满足所有风险的控制要求，应把监督和检查作为风险应对措施的组成部分，保证应对措施持续有效。

## 3.3.3 监督检查和再评估

3.3.3.1 应建立风险管理活动的监督检查和持续改进的工作机制，以确保相关要求得到及时有效实施。

3.3.3.2 应定期开展风险评估或对风险评估报告复审，评估的周期应根据生产活动及风险特性而确定。

3.3.3.3 在以下情况(不限于)需要进行再评估：

- a) 当相关政策、法规、标准等发生改变时；
- b) 当发生事件、事故时；
- c) 采用新的生产工艺或改变已经过风险评估确认的生产工艺(包括病原微生物、生产规模、设施、设备、人员、材料、活动范围、管理等)；
- d) 企业生物安全委员会根据风险控制的需要，认为应该再评估时。

### 3.3.4 文件、记录与报告

3.3.4.1 应建立并运行风险管理文件，以持续进行风险识别、风险分析和风险评估，实施必要的风险应对措施。

3.3.4.2 应对风险管理全过程进行记录。

3.3.4.3 风险评估报告的内容应至少包括：

- a) 风险评估报告名称；
- b) 编写、审核、批准信息；
- c) 评估目的；
- d) 评估范围；
- e) 评估依据；
- f) 评估程序和方法；
- g) 评估内容；
- h) 评估结论。

## 4 防护水平分级

4.1 根据车间涉及病原微生物操作的风险，将车间生物安全防护水平分为低生物安全风险车间和高生物安全风险车间。

4.2 低生物安全风险车间，指用减毒株或弱毒株等病原微生物生产疫苗的车间。

4.3 高生物安全风险车间，指用高致病性病原微生物或特定的菌（毒）株生产疫苗的车间。

## 5 机构与人员

5.1 企业应建立生物安全管理组织机构。

5.2 企业的法定代表人、主要负责人全面负责本企业疫苗生产中的生物安全。

5.3 企业应设立生物安全委员会，其成员包括（不限于）生物安全负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、车间负责人、设施设备管理负责人。企业生物安全委员会负责组织、评估、审核并批准车间的生物安全防护水平等级；审核并批准生物安全管理体系文件、风险评

估报告等。企业可设立生物安全专家委员会，提供生物安全相关的咨询、指导等，可聘任外部专家。

5.4 企业应设生物安全负责人，负责生物安全管理事宜，当发现存在生物安全隐患时，具有立即停止相关生产活动的权限。生物安全负责人应当具有相应的专业知识，具有医学、药学等相关专业本科及以上学历（或中级及以上职称），并具有5年以上从事相关领域管理经验。生物安全负责人与车间负责人不能为同一人。

5.5 企业应有部门负责落实生物安全委员会的决议，实施、监督生物安全管理体系的运行。

5.6 车间负责人应对车间生产活动和进入车间人员的生物安全负责。

5.7 企业员工应熟知生物安全相关规定，签署知情同意书，承担个人责任，充分理解所从事工作的风险，自觉遵守相关文件规定。

## **6 车间与设施**

### **6.1 低生物安全风险车间与设施**

涉及低生物安全风险的车间与设施，应满足现有疫苗生产和生物安全相关要求。

### **6.2 高生物安全风险车间与设施**

#### **6.2.1 选址及布局**

6.2.1.1 车间的选址宜远离公共区域，应充分考虑车间对人群及环境的影响，应有可靠措施避免对外围的污染，满足生物安全和生物安保的要求。

6.2.1.2 车间应为独立建筑物。车间按照生物安全风险分为防护区和非防护区，防护区应为相对独立区域，并有出入控制。

6.2.1.3 防护区包括（不限于）防护服更换间、淋浴间、工作走廊、核心工作间（区）及其缓冲间、活毒废水处理区等。

6.2.1.4 应将防护区内气压控制为相对室外大气负压。涉及病原微生物操作的核心工作间（区）的气压（负压）与室外大气压的压差值应不小于40Pa，与相邻工作走廊（或缓冲间）的压差（负压）应不小

于 15Pa，其余房间与室外方向上相邻相通房间的最小负压差应不小于 10Pa。

## 6.2.2 围护结构

6.2.2.1 车间所在建筑的抗震设防等级、围护结构防火等，均应满足国家相关标准要求。

6.2.2.2 防护区的围护结构应能承受送风机或排风机异常时导致的空气压力载荷。

6.2.2.3 设置于二级屏障内的涉及病原微生物操作的一级屏障设备（如隔离器、生物安全柜、密闭排风罩、工艺生产罐体系统等）、管道及阀门等应有机制保证使用过程中无病原微生物泄漏。

6.2.2.4 防护区内围护结构的所有缝隙和贯穿处的接缝都应可靠密封。

6.2.2.5 防护区内所有的门应可自动关闭，需要时，应设观察窗，玻璃应耐撞击、防破碎。

6.2.2.6 应设置物理性安全保障设施，包括（不限于）外围防护、准入控制系统、监控系统、记录系统、报警系统（必要时，应与公安部门及其它安全保障部门取得联系）等。

## 6.2.3 通风空调系统

6.2.3.1 防护区应安装独立的送排风系统，应确保系统运行时防护区内气流由低风险区向高风险区流动，防护区空气不应循环使用，并通过两级高效空气过滤器过滤后排出。

6.2.3.2 防护区工作间内送风口和排风口的布置应符合定向气流的原则，利于减少房间内的涡流和气流死角；送、排风口的气流应不影响其他设备的正常功能。

6.2.3.3 风险不同或相对独立的防护区宜设置独立的送排风系统。

6.2.3.4 车间的外部排风口应设置在主导风的下风向（相对于新风口），与新风口的直线距离应大于 12 m，应至少高出本车间所在建筑的顶部 2 m，应有防风、防雨、防鼠、防虫设计，但不应影响气体向上空排放。

6.2.3.5 高效空气过滤器的安装位置应尽可能靠近送风管道在防护区内的送风口端和排风管道在防护区内的排风口端。

- 6.2.3.6 防护区排风高效过滤器应可以在原位进行消毒和检漏。
- 6.2.3.7 在防护区外使用生物安全型高效空气过滤装置，应有证明其有效性的型式检验报告。其结构应牢固，应能承受 2500 Pa 的压力；生物安全型高效空气过滤装置的整体密封性应达到在关闭所有通路并维持腔室内温度在设计范围上限的条件下，若使空气压力维持在 1000 Pa 时，腔室内每分钟泄漏的空气量应不超过腔室净容积的 0.1%。
- 6.2.3.8 采用送排风系统整体消毒时，应在防护区送风（或新风）和排风总管道的关键节点安装生物型密闭阀；采用房间密闭消毒时，应在防护区房间送风和排风管道的关键节点安装生物型密闭阀。
- 6.2.3.9 生物型密闭阀与防护区相通的送风管道和排风管道应牢固、易消毒灭菌、耐腐蚀、抗老化，宜使用不锈钢管道；管道的密封性应达到在关闭所有通路并维持管道内的温度在设计范围上限的条件下，若使空气压力维持在 500 Pa 时，管道内每分钟泄漏的空气量应不超过管道内净容积的 0.2%。
- 6.2.3.10 防护区送、排风机应分别设置备用。应尽可能减少排风机后排风管道正压段的长度，该段管道不应穿过其他房间。
- 6.2.4 供水与供气系统
- 6.2.4.1 防护区的非循环供水、供汽和供气管道应设置防回流装置或采取其他有效的防止回流污染措施，并且这些装置或措施应设置在非防护区。
- 6.2.4.2 防护区与非防护区的生产用纯水、注射用水等闭式循环系统宜分开设置。
- 6.2.4.3 用于防护区设备的原位清洗（Clean in Place, CIP）系统如未设置于防护区内，则 CIP 的清洗用水不应循环使用。
- 6.2.4.4 进出防护区的液体和气体管道系统应牢固、不渗漏、防锈、耐压、耐温（冷或热）、耐腐蚀。应有足够的空间清洁、维护和维修防护区内暴露的管道，应在关键节点安装截止阀、防回流装置或高效过滤器等。
- 6.2.4.5 如果有供气（液）罐等，应放在防护区外易更换和维护的位置，安装牢固，不应将不相容的气体或液体放在一起。输送有生物危害物料的管道不应在非防护区暴露，且易损件应安装在防护区内。

6.2.4.6 防护区内如果有真空装置，应有防止真空装置的内部被污染的措施。

#### 6.2.5 污物处理及消毒灭菌系统

6.2.5.1 防护区内污物应使用经验证有效的消毒灭菌方法处理后传出。

6.2.5.2 防护区内废水应排入活毒废水处理系统，经消毒灭菌后排放。

6.2.5.3 防护区内淋浴间的地面液体收集系统应有防液体回流的装置。

6.2.5.4 防护区内如果有排水系统，应与建筑物的排水系统完全隔离；排水应直接通向本车间的活毒废水处理系统。防护区排水通风管口应设两道高效过滤器或其他可靠的消毒装置，同时应使通风管口四周的通风良好。

6.2.5.5 所有排水管道应有足够的倾斜度和管径，确保管道内不存水；管道的关键节点应按需要安装防回流装置或存水弯（深度应适用于空气压差的变化）或密闭阀门等；排水系统应符合相应的耐压、耐热、耐化学腐蚀的要求，安装牢固，无泄漏，便于维护、清洁和检查。

6.2.5.6 一级屏障产生的废气，应经风险评估采取有效的措施实现无害化排放。

6.2.5.7 应具备对防护区设备和安全隔离装置（包括与其直接相通的管道）进行消毒灭菌的条件。

6.2.5.8 防护区配置有消毒灭菌装置，并使用经验证有效的方法对防护区进行定期消毒灭菌。

#### 6.2.6 电力供应系统

6.2.6.1 电力供应应满足车间的所有用电要求，并应有冗余。除车间内部设备的电控设备之外，车间区域的专用配电箱应设置在非防护区域的安全位置，便于维护人员检修维护。

6.2.6.2 涉及病原微生物操作或贮存的工艺设备、送风机和排风机、照明、自控系统、监视和报警系统等应配备双路供电和不间断电源，保证电力供应。其中防护区照明、生物安全柜、隔离器、送风机和排风机、自控系统、监视和报警系统的不间断电源电力供应应至少维持30min。

6.2.6.3 应设置不少于60min的应急照明系统。

### 6.2.7 自控、监视与报警系统

6.2.7.1 进入防护区、监控室及重要设备机房的门应有门禁系统，应保证只有获得授权的人员才能进入。

6.2.7.2 互锁门附近应设置紧急手动解除互锁的按钮，需要时，应可立即解除互锁。

6.2.7.3 启动车间送排风系统时，应先启动防护区排风，后启动送风；关停时，应先关闭送风，后关排风。

6.2.7.4 当排风系统出现故障时，应有机制避免防护区及防护区内隔离器、生物安全柜等安全隔离装置出现正压和影响定向气流。

6.2.7.5 当送风系统出现故障时，应有应急机制避免防护区内的负压影响隔离器、生物安全柜等安全隔离装置的正常功能和围护结构的完整性。

6.2.7.6 应有措施保证隔离器、生物安全柜及负压排风柜（罩）等局部排风设备的启停、故障等过程中，防护区各房间保持绝对负压及负压梯度。

6.2.7.7 防护区通风控制系统应依据生产工艺和风险控制要求设计自动控制系统，对于有双机备份冗余设计的通风空调系统宜配置具备故障冗余备份的控制系统。

6.2.7.8 防护区应设装置连续监测送、排风系统高效空气过滤器的阻力，需要时，及时更换高效空气过滤器。

6.2.7.9 应在有负压控制要求的工作间入口的显著位置，安装显示房间负压状况的压力显示装置和压力控制区间提示。

6.2.7.10 中央控制系统应可以实时监控、记录和存储防护区内有控制要求的参数、关键设施设备的运行状态；应能监控、记录和存储故障的现象、发生时间和持续时间；应可以随时查看历史记录。

6.2.7.11 中央控制系统的信号采集间隔时间应不超过 1min，各参数应易于区分和识别。

6.2.7.12 中央控制系统应能对所有故障和控制指标进行报警，报警应区分一般报警和紧急报警。其中，紧急报警应包括（不限于）房间绝对压力失常、相邻房间相对压差失常、送排风机故障和电源故障等。

6.2.7.13 紧急报警应为声光同时报警，应可以向车间及监控室人员

同时发出紧急警报。

6.2.7.14 应在防护区的关键部位设置监视器，需要时，可实时监视并录制车间活动情况和车间周围情况。监视设备应有足够的分辨率，影像存储介质应有足够的数据存储容量。有关数据应保存至产品有效期后1年。

## 6.2.8 通讯系统

6.2.8.1 防护区的资料和数据，应通过安全、有效的方式传出。

6.2.8.2 监控室和车间内应安装语音通讯系统。如果安装对讲系统，宜采用向内通话受控、向外通话非受控的选择性通话方式。

6.2.8.3 通讯系统的复杂性应与车间的规模和复杂程度相适应。

# 7 生产设备

## 7.1 低生物安全风险生产设备

涉及低生物安全风险车间内生产设备、高生物安全风险车间内非防护区的生产设备，应满足现有疫苗生产和生物安全相关要求。

## 7.2 高生物安全风险生产设备

7.2.1 应根据对生产工艺设备操作中的风险评估结果及控制措施进行设备的设计、制造、安装、调试与验证。

7.2.2 防护区内设备的运行使用应减少对防护区压差的影响。生产过程应避免敞口操作，如有敞口操作环节应采取有效防护隔离措施。

### 7.2.3 隔离器

7.2.3.1 隔离器腔体应对其所在防护区保持负压，隔离器的压差应设有监控及报警措施。如送排风系统独立设置时，其送、排风机均应设置备用。

7.2.3.2 隔离器的门应互锁。

7.2.3.3 隔离器内部操作产生的物料和废弃物经专用密闭传递装置密闭传出，确保传递过程中无病原微生物泄露。

7.2.3.4 隔离器的排风应通过两级高效空气过滤器过滤后排放，排风高效空气过滤器应能原位消毒和检漏。

- 7.2.3.5 隔离器腔体内采用全新风系统，不得采用循环气流。
- 7.2.4 罐类生产设备
- 7.2.4.1 罐类生产设备的接收和传输系统上应采用密闭管道系统；
- 7.2.4.2 罐类生产设备的管道、阀门及传感器等不应设置于技术夹层；
- 7.2.4.3 罐类生产设备应具备在线清洗/在线灭菌（Clean in Place/Sanitize in Place, CIP/SIP）功能，在密闭状态下完成设备及管道的清洗灭菌。
- 7.2.4.4 罐类生产设备自身应具有高压灭菌功能，生产过程中产生的废水应收集至活毒废水处理系统中，经处理后进行排放。
- 7.2.4.5 罐类生产设备在每次使用前应进行保压试验。
- 7.2.4.6 罐类生产设备应有大规模泄漏的意外防范措施。
- 7.2.5 生物安全型压力蒸汽灭菌器
- 7.2.5.1 生物安全型压力蒸汽灭菌器应对排水和排气设置两级高效空气过滤器或其他可靠的消毒措施。其主体应安装在易维护的区域，与围护结构的连接之处应可靠密封。应对灭菌效果进行监测，以确保达到相关要求。
- 7.2.5.2 压力蒸汽灭菌器的安装位置不应影响生物安全柜等安全隔离装置的气流。
- 7.2.5.3 压力蒸汽灭菌器灭菌参数应有相应记录，可追溯，并定期进行设备的验证，以确保设备的性能能够达到要求。
- 7.2.5.4 排气高效过滤器更换前，应经过验证有效的方法灭菌处理。
- 7.2.6 传递窗
- 7.2.6.1 传递窗承压能力及密闭性应符合所在区域的要求。必要时，应设置具备送、排风或自净化功能的传递窗，排风应经高效空气过滤器过滤后排出。
- 7.2.6.2 传递窗应具备对传递窗内物品进行消毒灭菌的条件，且经过验证。其性能及检测应满足 JG/T 382《传递窗》中的要求。
- 7.2.6.3 传递窗如设置排风时，排风应经过两级高效过滤装置处理后排放。
- 7.2.7 活毒废水处理系统
- 7.2.7.1 应设活毒废水处理系统处理防护区排水，且该系统处理能力

应与生产规模相匹配，并设有备用处理装置。活毒废水处理系统应设置在独立的密闭区域且与室外大气压的压差值(负压)应不小于 20Pa。应设置独立人流、物流及淋浴系统。

7.2.7.2 活毒废水处理系统管道连接应保持密闭、安装牢固。

7.2.7.3 应定期对活毒废水系统的消毒灭菌效果进行验证，以确保达到安全要求。

7.2.7.4 活毒废水处理系统排气应设两道高效过滤器或其他可靠的消毒装置，排气高效过滤器更换前，应采用经过验证有效的方法灭菌处理。

## **8 验证和评估**

### **8.1 低生物安全风险车间生物安全验证和评估**

涉及低生物安全风险车间生物安全验证和评估，应满足现有疫苗生产和生物安全相关要求。

### **8.2 高生物安全风险车间生物安全验证和评估**

8.2.1 应对防护区围护结构严密性进行验证，即在通风空调系统正常运行状态下，采用烟雾测试等目视方法检查其围护结构的严密性时，所有缝隙应无可见泄漏。

8.2.2 应根据风险评估结果，对通风空调系统运行识别出的关键风险因素进行可靠性验证。

8.2.3 应定期对关键防护设备生物安全指标进行验证。关键防护设备应包含（不限于）生物安全型高效空气过滤装置、生物安全型压力蒸汽灭菌器、活毒废水处理系统、生物安全柜、隔离器、传递窗等。

8.2.4 应对压力报警系统进行有效验证。

8.2.5 应有完整和可靠的防护区生物安全关键因素的日常监测及验证数据记录。

8.2.6 应有完整和可靠的防护区生物安全设施设备运行维护管理记录。

8.2.7 应有证明车间设施设备符合生物安全要求的评估报告。

## 9 文件管理

### 9.1 生物安全管理体系文件

9.1.1 生物安全管理体系文件通常包括管理手册、管理类文件、操作规程、记录等文件，应有供现场工作人员快速使用的安全手册。

9.1.2 生物安全管理手册应明确生物安全管理的方针和目标，对组织结构、人员岗位及职责、安全及安保要求、安全管理体系、体系文件架构等进行规定和描述。安全要求不能低于国家和地方的相关规定及标准的要求。

9.1.3 管理类文件应根据管理体系对疫苗生产和检验全过程管理的需求，明确规定相关管理文件的责任部门、责任范围、工作流程及责任人、任务安排及对操作人员能力的要求、与其他责任部门的关系、应使用的工作文件等。

9.1.4 操作规程应根据疫苗生产和检验以及设施设备维护的各个环节，详细说明操作者的权限及资格要求、潜在危险、设施设备的功能、活动目的和具体操作步骤、防护和安全操作方法、应急措施、文件制定的依据等。

9.1.5 安全手册宜包括（不限于）以下内容：

- a) 紧急电话、联系人；
- b) 平面图、紧急出口、撤离路线；
- c) 标识系统；
- d) 生物危险；
- e) 化学品安全；
- f) 辐射安全；
- g) 机械安全；
- h) 电气安全；
- i) 低温、高热；
- j) 消防；
- k) 个体防护；
- l) 防护区废弃物的处理和处置；
- m) 事件、事故处理的规定；

n) 从防护区撤离的规定。

## 9.2 文件控制

9.2.1 应对所有生物安全管理体系文件进行控制，制定和维持文件控制管理类文件，确保工作人员使用现行有效的文件。

9.2.2 应有相应的管理类文件以保证：

a) 系统地设计、制定、审核、批准、发放和回收、保存和销毁文件；

b) 管理体系所有的文件应在发布前经过授权人员的审核与批准；

c) 动态维持文件清单控制记录，并可以识别现行有效的文件版本及所有文件发放、撤销、复制、销毁的情况；

d) 在相关场所只有现行有效的文件可供使用；

e) 定期评审文件，需要修订或改版的文件经授权人员审核与批准后及时发布；

f) 及时对无效或者已废止的文件进行妥善处理，以防误用。

9.2.3 文件应具备唯一识别性，文件中应包括以下信息：

a) 标题；

b) 文件编号、版本号、修订号；

c) 页码和页数；

d) 生效日期；

e) 编制人、审核人、批准人；

f) 参考文献或编制依据。

9.2.4 文件应当分类存放、条理分明，便于查阅。

9.2.5 应制定针对电子文件的管理类文件，以确保电子文件的受控。

## 9.3 记录

9.3.1 与生物安全相关的每项活动均应当有记录，并制定管理类文件以明确：记录的内容、记录的要求、记录的档案管理、记录使用的权限、记录的安全、记录的保存期限等。涉及高致病性病原微生物的菌（毒）种的使用记录应长期保存，直至销毁。涉及使用高致病性病原微生物生产疫苗的记录应至少保存 20 年。

9.3.2 应建立对记录进行识别、收集、索引、访问、存放、维护及安全处置的管理类文件。

9.3.3 原始记录应真实并可以提供足够的信息，保证可追溯性。

9.3.4 记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。应当尽可能采用活动中所使用设备自动打印的记录，保留完整信息，操作人签注姓名和日期。

9.3.5 记录可存储于任何适当的媒介，应符合国家和地方的法规或标准的要求。用电子方法保存的批记录，应当备份以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

9.3.6 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料并有操作规程；记录的准确性应当经过核对。

9.3.7 使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

## 9.4 标识系统

9.4.1 车间应建立生物安全标识系统，用于标示危险区域、警示、指示、证明等的图文标识是管理体系文件的一部分。

9.4.2 标识应明确、醒目和易区分，应使用国际、国家规定的通用标识。必要时，宜同时使用标识和物理屏障标示出危险区域。

9.4.3 应清楚地标示出具体的危险材料、危险，包括：生物危险、有毒有害、腐蚀性、辐射、刺伤、电击、易燃、易爆、砸伤等；需要时，应同时提示必要的防护措施。

9.4.4 车间入口处应有标识，明确说明生物防护级别、操作的致病因子、车间负责人姓名、生物安全负责人姓名、紧急联系方式和国际通用生物危险符号；适用时，应同时注明其他危险。

9.4.5 所有房间的出口和紧急撤离路线应有在无照明的情况下也可清楚识别的标识。

9.4.6 设施设备应有明确的功能指示标识，必要时，还应采取防止误操作或恶意操作的措施。

9.4.7 应负责定期评审实验室标识系统，需要时及时更新，以确保其适用现有的危险。

## 10 安全管理

### 10.1 安全计划

10.1.1 生物安全负责人应负责制定年度安全计划，安全计划应经过企业生物安全委员会的审核与批准。需要时，车间安全计划应包括（不限于）：

- a) 年度工作安排的说明和介绍；
- b) 生产活动计划；
- c) 风险管理计划；
- d) 管理类文件与标准操作规程的制定及定期评审计划；
- e) 人员教育、培训及能力评估计划；
- f) 人员健康监督及免疫计划；
- g) 设备淘汰、购置、更新计划；
- h) 设施设备校准、验证和维护计划；
- i) 危险物品使用计划；
- j) 消毒灭菌计划；
- k) 废物处置计划；
- l) 演练计划（包括泄漏处理、人员意外伤害、设施设备失效、消防、应急预案等）；
- m) 监督及安全计划（包括核查表）；
- n) 内部审核、管理评审和外部评审计划；
- o) 外部供应与服务计划；
- p) 行业最新进展跟踪计划；
- q) 与企业生物安全委员会相关的活动计划。

10.1.2 应该有机制保证安全计划中各项工作的实施，并有相关记录。

## 10.2 生物安全检查

10.2.1 生物安全管理部门应负责实施生物安全检查，每年应至少根据安全管理体系的要求系统性地检查一次，对关键控制点可根据风险评估报告适当增加检查频率，以保证：

- a) 设施设备的功能和状态正常；
- b) 警报系统的功能和状态正常；
- c) 应急装备的功能及状态正常；
- d) 消防装备的功能及状态正常；
- e) 危险物品的使用及存放安全；
- f) 废物处理及处置的安全；
- g) 人员能力及健康状态符合工作要求；
- h) 安全计划实施正常；
- i) 生产活动的运行状态正常；
- j) 不符合规定的工作及时得到纠正；
- k) 所需资源满足工作要求。

10.2.2 为保证检查工作的质量，应依据事先制定的适用于不同工作领域的核查表实施检查。

10.2.3 当发现不符合规定的工作、发生事件或事故时，应立即查找原因并评估后果；必要时，停止工作。

10.2.4 企业生物安全委员会应参与安全检查。

10.2.5 外部的评审活动不能代替车间的自我安全检查。

## 10.3 人员管理

10.3.1 企业应当配备车间活动相适应的管理人员和操作人员。

10.3.2 企业应当有经生物安全委员会或生物安全负责人审核批准的培训方案或计划，培训应有记录，记录应归档。

10.3.3 企业应当对车间所有人员提供上岗培训和持续培训，培训的内容应当与岗位要求相适应。除进行生物安全理论和实践的培训外，还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训，并定期评估培训的实际效果。从事高致病性病原微生物活动的人员应每半年进行一次

培训。

10.3.4 企业应建立并保存车间所有人员的人事资料并保护个人隐私权。

10.3.5 应为车间相关人员提供必要的免疫计划并定期体检，建立人员健康档案。

10.3.6 企业应定期评价车间相关员工可以胜任其工作任务的能力。

10.3.7 进入车间从事相关活动的工作人员或者其他有关人员，应当经车间负责人和生物安全负责人批准。

10.3.8 车间工作人员出现与其操作活动相关的感染临床症状或者体征时或操作出现意外，应在国家规定时限内上报。

#### **10.4 材料管理**

10.4.1 企业应制定有完整的疫苗研制、生产和检定中所使用的高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的引进、制备、检定、保存和使用的管理规定。确保其符合国家法规和标准。

10.4.2 企业应采用专库、专柜和双人双锁保存高致病性病原微生物菌（毒）种或样本并建立备份库。保存条件要安全可靠，且符合安全和安保规定。

10.4.3 高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的引进、制备、使用和销毁前应按制度进行审批。

10.4.4 高致病性病原微生物菌（毒）种或样本引进、制备、检定、保存、审批、使用和销毁等相关记录台账完整，可查。

10.4.5 企业应建立生物安全防护相关材料选择、购买、接收、查验、使用、存储的管理类文件。

10.4.6 应有可靠的物理措施和管理类文件确保生物安全材料的安全和安保。

#### **10.5 活动管理**

10.5.1 企业应有计划、申请、批准、实施、监督和评估车间内活动的管理文件，确保活动符合生物安全要求。

10.5.2 企业车间内的生产、维护保养等活动应获得质量（安全）管

理部门的批准。

10.5.3 企业应有对车间卫生清洁管理的管理类文件，包括工作清洁剂的选择、清场、现场整洁有序等。

## 10.6 废弃物处置

10.6.1 企业应当建立危险废水、废气、废物处理和处置管理规定，确保其符合国家或地方法规和标准的要求。

10.6.2 应遵循以下原则处理和处置危险废弃物：

- a) 将操作、收集、运输、处理及处置废弃物的危险减至最小；
- b) 将其对环境的有害作用减至最小；
- c) 只可使用被承认的技术和方法处理和处置危险废弃物；
- d) 排放符合国家或地方规定和标准的要求。

10.6.3 应有对废弃物处理和处置的政策和程序，包括对排放标准及监测的规定。

10.6.4 企业应有专门的符合生物安全防护要求的废弃物分类收集及处理装置，并确保废弃物获得安全处置。

10.6.5 废弃物应弃置于专门设计的、专用的和有标识的用于处置危险废弃物的容器内，装载量不能超过建议的装载容量。

10.6.6 锐器（包括针头、小刀、金属和玻璃等）应直接弃置于耐扎的容器内。

10.6.7 应由经过培训的人员处理废弃物，并应穿戴适当的个体防护装备。

10.6.8 不应从车间取走或排放不符合相关运输或排放要求的危险废弃物。

10.6.9 应在车间内消毒灭菌含活性高致病性病原微生物的废物。使用高致病性病原微生物进行生产时，对产生的污物和可疑污染物品应当在原位消毒，完全灭活后方可移出防护区。

10.6.10 不应积存垃圾和废弃物。在消毒灭菌或最终处置之前，应存放在指定的安全地方。

## 10.7 危险材料运输

10.7.1 企业应当制定危险材料运输的政策与程序，包括危险材料在车间内、外及企业外部的运输，应符合国家和国际规定要求。

10.7.2 企业应确保具有运输资质和能力的人员负责危险材料运输。

10.7.3 危险材料应置于安全、防漏的容器中，以确保不污染人员和环境的方式进行运输，并有可靠的安保措施。必要时，在运输过程中应备有个体防护装备及有效消毒剂。

10.7.4 企业外部的感染性物质的运输，应按照国家、国际规定及标准使用具有防渗漏、防溢洒、防水、防破损、防外泄、耐高温、耐高压的三层包装系统，并应有规范的生物危险标签、标识、警告用语和提示用语等。

10.7.5 企业应建立并维持危险材料接收和运出清单，至少包括危险材料的性质、数量、交接时包装的状态、交接人、收发时间和地点等，确保危险材料出入的可追溯性。

10.7.6 感染性及潜在感染性物质的包装以及开启，应当在符合生物安全规定的场所中进行。运输前后均应检查包装的完整性，并核对感染性及潜在感染性物质的数量。

10.7.7 高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的运输，应当按照国家有关规定进行审批。地面运输应有专人护送，护送人员不得少于两人。

10.7.8 应建立高致病性病原微生物菌（毒）种或样本运输应急预案。运输过程中被盗、被抢、丢失、泄漏的，承运单位、护送人应当立即采取必要的处理和措施，并按规定向有关部门报告。

## 10.8 应急管理

10.8.1 应当结合企业组织管理体系、生产规模和可能发生的事故特点，科学合理制定应急管理预案体系，并注意与其他类别应急预案相衔接。

10.8.2 应急措施的规定应包括生物性、化学性、物理性、放射性等紧急情况 and 火灾、水灾、冰冻、地震、人为破坏等任何意外紧急情况，还应包括使留下的空建筑物处于尽可能安全状态的措施。

10.8.3 应急程序应至少包括负责人、组织、应急通讯、报告内容、个体防护和应对程序、应急设备、撤离计划和路线、污染源隔离和消毒灭菌、人员隔离和救治、现场隔离和控制、风险沟通等内容。

10.8.4 企业应建立生物安全例会制度，处理涉及安全的重大问题，研究、部署、落实安全工作计划和措施。

10.8.5 企业应至少每半年组织一次对从业人员的集中应急培训，使所有人员熟悉应急行动计划、撤离路线和紧急撤离的集合地点。

10.8.6 每年应至少组织所有从业人员针对可能发生的事故风险、危害程度和影响范围进行一次桌面推演和现场演练，并对演练工作进行评估，改善应急处置指导原则，改进相应的应急处置措施。

10.8.7 事故发生后，要根据应急处置预案，结合现场实际，开展事故报警、自救互救、初期处置、警戒疏散、人员引导、扩大应急等工作。

## 10.9 消防安全

10.9.1 企业应当建立消防安全管理制度，所有人应当知晓岗位火灾危险性，具备检查消除火灾隐患、扑救初期火灾和疏散逃生的能力。

10.9.2 应制定年度消防安全计划，并按计划实施。消防安全计划内容包括（不限于）：

a) 对车间人员的消防指导和培训，内容包括（不限于）火灾隐患的识别和判断、正确的操作处置规程和火灾时应采取的措施等；

b) 定期检查消火栓、报警系统、防火门等消防设施设备的状态；

c) 定期检查用电安全；

d) 检查消防安全隐患整改落实情况；

e) 灭火和应急疏散预案演练（每半年至少一次）。

10.9.3 可燃气体或液体的库房尽量远离车间，并远离火源和热源，电气线路和设备应符合 GB 50058《爆炸危险环境电力装置设计规范》的规定。

10.9.4 需要冷藏的可燃液体应存放在防爆（无火花）的冰箱中。

10.9.5 输送可燃气体或液体的管道应安装紧急关闭阀。

10.9.6 车间配置的灭火器应符合 GB 50140《建筑灭火器配置设计规

范》的有关规定。

## 10.10 事故报告

10.10.1 企业应制定车间内生物安全事件、伤害、事故、职业相关疾病及潜在危险的管理规定，符合国家和地方对事故报告的规定要求。

10.10.2 所有的事故报告应形成书面文件，提交企业生物安全委员会评审，并存档。适用时，报告应包括事实的详细描述、原因分析、影响范围、后果评估、采取的措施、所采取措施有效性的追踪、预防类似事件发生的建议及改进措施等。

10.10.3 车间内任何人员不得隐瞒车间内活动相关的事件、伤害、事故、职业相关疾病及潜在危险，应按国家规定时限内上报。

## 11 生物安保

11.1 应在风险评估的基础上建立和完善生物安全保卫制度，采取安全保卫措施，并当向当地公安机关备案，接受公安机关的监督指导。

11.2 应将生物安保纳入风险管理范畴，确保对病原微生物的菌(毒)种、样品、潜在污染材料或废弃物的有效管理，且留有管理记录。

11.3 企业应确保物理性安全保障设施能够有效实现生物安保。

11.4 应规定并落实人员进入及人员背景审查制度，确保人员访问受到控制，对进入人员采取安全保障措施。

11.5 应有专门安保人员提供外围防护的安全保障，安保人员应得到有效培训。

11.6 应建立信息安全管理制，确保信息安全。

11.7 发生高致病性病原微生物泄漏、丢失和被盗、被抢或者其他生物威胁的，应当按照应急预案的规定及时采取控制措施，并按照规定报告。发生违反生物安保规定的有关事件，应进行报告、记录并进行调查，必要时采取相应措施。

## 12 安全控制和持续改进

### 12.1 不符合项纠正与控制

12.1.1 企业应当确保所有相关人员正确执行车间生物安全的各项规程，防止不符合项的发生。

12.1.2 企业应当建立车间生物安全不符合项分级、处理的管理文件，规定其分级、报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正、预防措施的流程，并有相应的记录。

12.1.3 企业任何人员发现不符合项时，应当立即报告给生物安全负责人。生物安全负责人负责组织对不符合项进行风险评估并做出紧急处置。

12.1.4 对严重不符合项（如可能造成感染事件或其他损害的），应立即终止生产/检验活动，封闭现场，启动生物安全应急预案，彻底调查。调查报告应当报告企业生物安全委员会。

### 12.2 纠正措施和预防措施

12.2.1 企业应当制定车间生物安全纠正措施和预防措施管理文件，对生物安全的不符合项或安全隐患进行纠正和预防，并采取有效措施防止类似不符合项的再次发生。

12.2.2 企业应当建立纠正和预防措施的管理文件，规定其评估、报告、记录、处理等措施，并有相应的记录。

12.2.3 生物安全负责人需对纠正措施和预防措施的有效性进行验证和评估，确认此措施不再产生生物安全风险影响。

12.2.4 纠正和预防措施经过验证证实已消除影响不符合项的因素，报企业生物安全委员会批准后，重新启动生产/检验活动。

### 12.3 持续改进

12.3.1 企业应通过内部审核、外部评审等活动定期评估安全管理体系。针对识别出的需改进之处，应制定改进方案和实施并监督。

12.3.2 企业应及时将因改进措施所致的安全管理体系的任何改变文件化并实施。

12.3.3 企业应有机制保证所有员工积极参加改进活动，并提供相关的教育和培训机会。

## 12.4 内部审核

12.4.1 应根据生物安全管理体系的规定对所有管理要素和防护措施定期进行内部审核，以证实管理体系的运作持续符合要求。

12.4.2 企业应当建立车间生物安全内部审核的管理文件，规定策划、组织、实施流程及审核范围、频次、方法及所需的文件。审核计划应由生物安全负责人负责审核。审核的结果提交企业生物安全委员会评审。

12.4.3 正常情况下，应按不大于 12 个月的周期对安全管理体系的每个要素进行内部审核。

12.4.4 员工不应审核自己的工作。

## 12.5 管理评审

12.5.1 企业应建立管理评审制度，对生物安全管理体系及其全部活动进行评审，以确保其持续的适宜性、充分性和有效性。

12.5.2 需要时，管理评审应考虑以下内容（不限于）：

- a) 生物安全管理方针及目标；
- b) 生物安全管理体系的更新与维持；
- c) 风险评估报告；
- d) 管理职责的落实情况；
- e) 前次管理评审所采取措施实施的情况；
- f) 近期内部审核、外部评审的情况；
- g) 生物安全检查报告；
- h) 设施设备的状态报告；
- i) 不符合项、事件、事故及其调查报告；
- j) 前一年生物安全计划的落实情况、当年生物安全计划及所需资源；
- k) 国际、国家和地方相关规定和技术标准的更新与维持情况。

12.5.3 应记录管理评审的不符合发现及提出的措施，应将评审发现和

作为评审输出的决定列入工作计划中。

12.5.4 正常情况下，应按不大于 12 个月的周期进行管理评审。