

团 体 标 准

T/SHQAP 015—2024

生物制品生产 生物安全管理规范

Biological products production — Specification for biosafety management

2024-07-09 发布

2024-08-08 实施

目 次

前 言	III
引 言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 风险管理	2
4.1 一般要求	2
4.2 风险管理准备	2
4.3 风险管理基本流程	2
5 机构与人员	4
6 生产设施设备	4
7 验证和评估	5
8 物料管理	5
8.1 一般要求	5
8.2 生物安全风险物料的运输	5
8.3 菌（毒）种及感染性样本的管理	6
9 实验室管理	6
9.1 一般要求	6
9.2 内务管理	6
9.3 设施设备管理	6
10 文件管理	7
10.1 生物安全管理体系文件	7
10.2 文件控制	7
10.3 记录	8
10.4 标识系统	8
11 安全管理	8
11.1 生物安全计划	8
11.2 生物安全检查	8
11.3 人员管理	8
11.4 活动管理	9
11.5 废弃物处置	9
11.6 应急管理	9
11.7 事故报告	10
12 生物安保	10
13 持续改进	10

13.1 不符合项纠正与控制	10
13.2 纠正措施和预防措施	10
13.3 改进措施	11
13.4 内部审核	11
13.5 管理评审	11
参 考 文 献	12

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海药品审评核查中心提出。

本文件由上海市医药质量协会归口。

本文件起草单位：上海药品审评核查中心、上海市生物医药科技发展中心、上海市质量监督检验技术研究院、上海生物制品研究所有限责任公司、上海莱士血液制品股份有限公司、上海复星凯特生物科技有限公司、上海君实生物医药科技股份有限公司、上海青赛生物科技股份有限公司。

本文件主要起草人：吴浩、梅妮、周坛树、刘芬、吴莹、曹文峰、蔡子洋、李积宗、史彤、程云斌、刘晨光、吴腾捷、王戡、富宁、余进、吴培颖、张烽均、李建平、张震、安祺、谭立功。

本文件首批承诺执行单位：上海生物制品研究所有限责任公司、上海莱士血液制品股份有限公司、上海复星凯特生物科技有限公司、上海君实生物医药科技股份有限公司、上海青赛生物科技股份有限公司。

引 言

由于生物制品生产过程中可能涉及病原微生物的规模化培养, 检定过程也可能涉及病原微生物的接种和染毒, 一旦发生生物安全事故可能会对人群造成巨大的危害, 给国家造成不可估量的损失。

《中华人民共和国生物安全法》对生物技术研究、开发与应用、病原微生物实验室生物安全管理等作出了原则规定。《病原微生物实验室生物安全管理条例》对病原微生物实验室及其从事实验活动的生物安全管理进行了具体规定。《疫苗生产车间生物安全通用要求》作为新冠肺炎疫情防控期间推动新冠疫苗生产的临时性应急要求, 明确了疫苗生产车间, 尤其是高生物安全风险疫苗生产车间的生物安全相关要求。《药品生产质量管理规范》生物制品附录规定, 生物制品生产企业在生产质量管理过程中, 应当按照国家有关生物安全管理法律法规、生物制品生产检定用菌毒种管理规程等建立完善生物安全管理制度体系, 应当对包括生物原材料、辅料、生产制造过程及检定等整个生物制品生产活动的生物安全进行评估, 并采取有效的控制措施。本文件为适应我国生物制品生产过程中生物安全管理一般需要而制定。

生物制品生产 生物安全管理规范

1 范围

本文件规定了生物制品生产生物安全管理体系所需的风险管理、机构与人员、生产设备设施、验证和评估、物料管理、文件管理、实验室管理、安全管理、生物安保和持续改进等方面的要求。

本文件适用于生物制品生产过程中的生物安全管理。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 19489—2008 实验室生物安全通用要求

WS 233—2017 病原微生物实验室生物安全通用准则

3 术语和定义

WS233—2017界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物制品 biologics

以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂。

示例：疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等。

3.2

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。

3.3

二级屏障 secondary barrier

生产车间和外部环境的隔离，也称二级隔离。

3.4

防护区 containment area

生产车间的物理分区，该区域内生物风险相对较大，需对生产车间的平面设计、围护结构的密闭性、气流，以及物流、人员进出、个体防护等进行生物安全控制的区域。

[来源：WS233—2017，2.9]

3.5

辅助工作区 non-contamination zone

生物风险相对较小的区域，也指生产车间中防护区以外的区域。

[来源：WS233—2017，2.10]

3.6

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。

3.7

核心工作区 core work area

防护区中从事高致病性病原微生物操作的相关区域，包含工作间。

3.8

生物安全柜 biosafety cabinet; BSC

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。

[来源: GB19489—2008, 2.5]

3.9

高效空气过滤器 (HEPA 过滤器) high efficiency particulate air-filter

高效空气过滤器是指高效能的空气过滤装置。

注: 通常以0.3 μm微粒为测试物, 在规定的条件下滤除效率高于99.97%的空气过滤器。

[来源: WS233—2017, 2.15]

3.10

风险管理 risk management

在风险方面, 指导和控制组织的协调活动。

[来源: GB/T 23694-2013, 3.1]

4 风险管理

4.1 一般要求

4.1.1 企业应当按照国家有关生物安全管理法律法规, 结合自身产品的特点和生物安全管理的实际, 建立和完善生物安全管理体系, 开展生物安全风险管理的。

4.1.2 风险管理应贯穿企业生物制品生物安全管理的全过程。风险管理措施应与生物制品生产检定用菌(毒)种生物安全分类相适应。如所涉及的菌(毒)种未包含在内的, 应以《人间传染的病原微生物目录》为基础, 根据病原微生物的传染性、感染后对个体或群体的危害程度, 对病原微生物进行分类和风险管理。

4.1.3 需批准或备案的生产车间和生物安全实验室, 企业应履行申报程序, 待批准或备案后方可使用, 产品投入生产前应经过生物安全设施设备方面的验证。

4.1.4 风险管理所依据的资料及拟采取的风险控制措施、安全操作规程等应以标准规范为依据, 同时参考世界卫生组织、国际标准化组织等机构或权威机构发布的指南、标准等。

4.1.5 新建生物制品生产企业、企业新增生物制品产品生产等, 应开展生物安全风险评估。

4.1.6 风险评估小组成员应由生物安全管理部门人员、所涉及的病原微生物环节的生产、检定、设施设备及熟悉法律法规的专业人员组成, 也可邀请外部专家参与。

4.1.7 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“目录”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。

4.2 风险管理准备

4.2.1 在进行生物安全风险评估前, 企业应收集生物安全风险管理资料, 包括但不限于相关法律法规、部门规章和标准、规范等, 产品的生产工艺、设施设备、病原微生物特性(例如毒力、感受性和传播性)等相关信息。

4.2.2 制定风险评估方案前, 应明确人员分工和职责、时间安排以及培训、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他项目、过程和活动的关联等。

4.3 风险管理基本流程

4.3.1 通则

生物安全风险管理是对生物制品全生命周期中的生物安全风险进行评估、控制、沟通和回顾的系统过程。

4.3.2 风险评估

4.3.2.1 生物安全风险评估应包含风险识别、风险分析和风险评价。

4.3.2.2 风险识别指依据风险问题或问题描述, 系统地运用信息来识别风险。风险识别包括以下内容:

a) 人员相关的风险, 包括但不限于人员的专业知识和技能、生物安全意识、健康状况、心理状况和行为习惯等;

- b) 设施、设备、材料、储存、运输和外部服务等相关的风险，如：清洁消毒和清场、交叉污染、防护保障条件失效等风险；
 - c) 生产操作及检定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；
 - d) 生产操作及检定涉及生物安全方面的危险化学品等风险；
 - e) 生产操作及检定过程中涉及的病原微生物泄漏、感染等风险；
 - f) 病原微生物被误用或恶意使用，及防护区被非法入侵等生物安保的风险；
 - g) 适用时，实验动物相关的风险；包括但不限于动物的抓伤、咬伤、致病菌感染等风险；
 - h) 地震、水灾、火灾等自然灾害风险及意外事件、事故带来的风险；
 - i) 其他。
- 4.3.2.3 风险分析是对所识别的风险进行估计。企业应遵循风险涉及事件发生的可能性及其后果的严重性的原则进行定性、定量分析。
- 4.3.2.4 风险评价是将已经识别和分析的风险与给定的风险可接受标准进行比较。
- ### 4.3.3 风险控制
- 4.3.3.1 针对风险评价结果，应参照相关规范文件确定风险等级，并根据实际情况判定风险是否可接受。当风险可接受时，应保持现有的生物安全管控措施。
- 4.3.3.2 当风险不可接受，应进行风险管控应对措施降低风险，以达到减轻或避免风险的目的。应对风险管控措施考虑的因素包括但不限于：
- a) 法律、法规、标准和规范方面的要求；
 - b) 首先考虑消除危险源，然后再考虑降低风险（降低潜在伤害发生的可能性或严重程度），最后考虑采用个体防护装备；
 - c) 风险控制措施的实施成本与预期效果；
 - 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。
- ### 4.3.4 风险评估报告
- 4.3.4.1 企业应建立并运行风险评估报告制度，以持续进行风险识别、风险分析和风险评估，实施必要的风险控制措施。
- 4.3.4.2 风险评估报告的内容应包括但不限于：
- a) 风险评估报告名称；
 - b) 评估目的；
 - c) 评估范围；
 - d) 编写、审核、批准日期及人员信息；
 - e) 评估依据；
 - f) 评估方法及流程；
 - g) 评估内容；
 - h) 评估结论。
- 4.3.4.3 风险评估报告应作为企业建立生物安全管理体系、制定生物安全操作规程和采取风险管控应对措施的重要依据。
- ### 4.3.5 风险沟通
- 4.3.5.1 企业对识别出的风险应建立风险沟通流程。沟通可能包括但不限于以下相关方：企业和监管方、企业和供应商、企业内部等。
- 4.3.5.2 当风险发生任何变化，企业应及时和内外部相关方进行沟通。
- ### 4.3.6 风险回顾
- 4.3.6.1 应建立风险管理活动的监督检查和持续改进的工作机制，以确保管控效果满足预期。
- 4.3.6.2 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。
- 4.3.6.3 有以下情况（不限于）时，应进行再评估：

- a) 相关政策、法规、标准等发生改变；
- b) 发生生物安全事件、事故；
- 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时（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。

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 企业法定代表人应全面负责企业生物安全管理。
- 5.3 企业应设立生物安全委员会，其成员包括但不限于：生物安全负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、生产车间负责人等。企业生物安全委员会负责组织、评估、审核并批准生产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。企业可根据实际情况增设生物安全专家委员会，开展生物安全相关的咨询、指导、评估等工作。
- 5.4 企业生物安全负责人负责生物安全管理事宜，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。
- 5.5 企业应有具体的部门或组织机构、专（兼）职生物安全管理员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，明确相关职责。
- 5.6 企业应每年定期对进入生产车间和实验室的工作人员进行相应的法规、专业知识、技能等教育和培训（包括岗前培训和在岗培训），并对培训效果进行确认。
- 5.7 生产车间、实验室负责人应对生产、检定等活动和进入人员的生物安全负责。
- 5.8 工作人员应在身体状况良好的情况下进入生产车间、实验室工作。
- 5.9 企业应建立生产、检定相关人员的生物安全档案，如履历档案、健康档案和培训档案；临时参与生产、实验活动的外单位人员应有相应告知和培训记录。

6 生产设施设备

- 6.1 企业应依据《药品生产质量管理规范》《病原微生物实验室生物安全通用准则》《疫苗生产车间生物安全通用要求》等在生物安全管理方面的要求对厂房进行选址、分区，配备相应的围护结构、通风空调系统、供水供气系统、污物处理、消毒灭菌系统及专用设备。
- 6.2 企业应根据生物安全风险评估情况进行设施、设备的设计、制造、安装、调试、验证、使用、维护、报废等。
- 6.3 生产车间应按照产品特性和设备情况等，分为防护区和非防护区，防护区应为独立区域，有人流和物流出入控制并采取预防交叉污染措施，如专用的厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。
- 6.4 生产环境空气的洁净度级别应当与产品和生产操作相适应，厂房与设施、设备应避免不同生物安全等级的污染和交叉污染，并防止批次之间的交叉污染。
- 6.5 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）、管道及阀门等应确保生产、使用全过程中无病原微生物泄漏。
- 6.6 涉及病原微生物安全高风险操作的核心工作间（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。
- 6.7 生产区域的送风、供水、供气及废水、废气管路的设计、布置应能够确保防止污染和交叉污染，并不对产品、人员和环境造成影响。
- 6.8 生产车间对含有传染病病原体的供者材料和细胞产品的传染病病原体标志物检查，或对含有传染病病原体样品进行检测的，应符合国家关于生物安全的相关规定，应当有原位灭活或消毒的设备。
- 6.9 企业应建设设施设备（包括个体防护装备）管理制度和程序，包括但不限于设施设备的完好性监控指标、巡检计划、使用前核查、安全操作、使用限制、授权操作、消毒灭菌、禁止事项、定期校准或检定，定期维护、安全处置、运输、存放等。
- 6.10 设施设备维护、修理、报废或被移出生产车间防护区前应先去污染、清洁和消毒灭菌；维护人员宜穿戴适当的个体防护装备。

- 6.11 在投入使用前应确认设施设备的性能满足生产车间的安全要求和相关标准。
- 6.12 应明确标示出设施设备中存在生物安全危险的部位。
- 6.13 每次使用前或使用中应根据监控指标确认设施设备的性能处于正常工作状态，并保留相关记录。
- 6.14 设施设备应由经过授权的人员操作和维护，现行有效的使用和维护说明书应便于有关人员使用。
- 6.15 应维护设施设备的档案，内容应包括使用说明书、任何损坏、故障、改装或修理记录和安全检查记录等。

7 验证和评估

- 7.1 涉及低生物安全风险生产车间的生物安全验证和评估，应满足现有生物制品生产和生物安全相关要求。
- 7.2 应对涉及生物安全风险的生产区域设施或设备的围护结构进行验证，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，所有缝隙应无可见泄漏。
- 7.3 应根据风险评估结果，对识别出的关键风险因素的控制措施进行可靠性验证。
- 7.4 应定期对生物安全防护设备进行校准、确认或验证。防护设备应包括但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、活菌活毒废水处理系统、生物安全柜、隔离器、传递窗等。
- 7.5 应对生物安全相关设施设备的报警系统进行有效性验证，如压力、压差、温度等报警。
- 7.6 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和记录。
- 7.7 应有完整和可靠的防护区生物安全设施设备清洁、运行、维护、保养记录。
- 7.8 实验室销毁高致病性病原微生物菌（毒）种或感染性样本时应采用安全可靠的方法，并对所用方法进行可靠性验证。销毁工作应当在与拟销毁菌（毒）种相适应的生物安全实验室内进行，由两人共同操作，并应当对销毁过程进行严格监督和记录。

8 物料管理

8.1 一般要求

- 8.1.1 企业应梳理生物安全相关的物料，如生物制品生产和检定过程中所使用的减毒株、弱毒株或高致病性病原微生物菌（毒）种或样本、细胞株/系、工程菌、载体、动物来源的试剂和血清等。其采购、制备、检定、保存和使用、报废管理规范，相关活动记录完整。
- 8.1.2 企业应根据风险评估结果对有关物料采取相应的防护和控制措施，并保留相关记录。
- 8.1.3 企业应采用专库、专柜和双人双锁保存减毒株、弱毒株或高致病性病原微生物菌（毒）种或样本，并建立备份库。保存条件应安全可靠，且符合防偷盗、防破坏等安全和安保规定。
- 8.1.4 企业应确保所有与生物安全相关的物料只有在经检查或证实其符合有关规定和相应的生物安全标准的要求之后投入使用，保存相关活动的记录。
- 8.1.5 减毒株、弱毒株或高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的引进、制备、使用和销毁前应按规定进行审批。其引进、制备、检定、保存、审批、使用和销毁等相关记录、台账完整，可追溯。
- 8.1.6 企业建立的购买、接收、查验、使用、存储物料的管理类文件应包含生物安全防护相关内容。
- 8.1.7 企业应建立生物安全物料的安全和安保管理制度，并采取可靠的物理措施。

8.2 生物安全风险物料的运输

- 8.2.1 企业制定的生物安全风险物料运输文件应包含生物安全防护相关内容。
- 8.2.2 企业应遴选具有相应资质和能力的单位、人员负责生物安全风险物料的运输。
- 8.2.3 生物安全风险物料应置于安全、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配备个体防护装备，并有相应的应急处置条件。
- 8.2.4 企业外部的感染性物质的运输，应按照国家、国际法规及标准，使用具有防渗漏、防溢洒、防水、防破损、防外泄、耐高温和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。
- 8.2.5 企业应建立并维持生物安全风险物料接收和运出清单，包括但不限于该材料的性质、数量、交接时包装的状态、交接人、收发时间和地点等，确保该物料出入的可追溯性。

8.2.6 感染性及潜在感染性物质的包装以及开启，应在符合生物安全规定的场所中进行。高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的包装及开启，应当在符合生物安全规定的场所内的生物安全柜中进行。运输前后均应检查包装的完整性，并核对相关物质的数量。

8.2.7 高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的运输，应按照国家有关规定进行审批。地面运输不应使用公共交通工具，应有专人护送，护送人员不得少于两人。

8.2.8 高致病性病原微生物菌（毒）种或样本的运输应有应急预案。

8.3 菌（毒）种及感染性样本的管理

8.3.1 菌（毒）种的传代及检定实验室应符合国家生物安全的相关规定。各生产单位质量管理部门对本单位的菌（毒）种施行统一管理。生产车间、实验室菌（毒）种及感染性样本保存、使用管理，应制定选择、购买、采集、包装、运输、转运、接收、查验、使用、处置和保藏的制度。

8.3.2 生产车间、实验室应有两名工作人员负责菌（毒）种及感染性样本的管理。

8.3.3 生产车间、实验室应具备菌（毒）种及感染性样本适宜的保存区域和设备。

8.3.4 保存区域应有消防、防盗、监控、报警、通风和温湿度监测与控制等设施；保存设备应有防盗和温度监测与控制措施。

8.3.5 保存区域应有菌（毒）种及感染性样本检查、交接、包装的场所和生物安全柜等设备。

8.3.6 保存菌（毒）种及感染性样本容器的材质、质量应符合安全要求，防破碎、爆裂和泄露。

8.3.7 保存容器上应有牢固的标签或标识，标明菌（毒）种及感染性样本的编号、日期等信息。

8.3.8 菌（毒）种及感染性样本在使用过程中应有专人负责，入库、出库及销毁应记录并存档。

8.3.9 发生高危险样本漏出时，按照 11.6.3 应急管理中的应急程序及时处置。

8.3.10 高致病性病原微生物相关实验活动结束后，应当在 6 个月内将菌（毒）种或感染性样本就地销毁或者送交保藏机构保藏。

8.3.11 销毁高致病性病原微生物菌（毒）种或感染性样本时应采用安全可靠的方法，并应当对所用方法进行可靠性验证。销毁工作应当在与拟销毁菌（毒）种相适应的生物安全实验室内进行，由两人共同操作，并应当对销毁过程进行严格监督和记录。

8.3.12 企业宜采用安全技术防范系统或病原微生物流向管理系统对高致病性病原微生物的购买、运输、接收、使用以及销毁的全过程进行监督管理。

9 实验室管理

9.1 一般要求

9.1.1 企业应当按照 GB 19489—2008 和 WS 233—2017 等要求，制定实验室生物安全管理制度，加强对实验室生物安全活动的管理，定期对有关生物安全规定的落实情况进行检查，定期对实验室设施、设备、材料等进行检查、维护和更新，以确保其符合其相关等级要求的标准。

9.1.2 实验室设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免检定样品的混淆和交叉污染而导致的生物安全风险。

9.1.3 用于生物制品生产的动物房及质量检定动物房应当与其他区域严格分开，其设计、建造应当符合国家有关规定，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。

9.1.4 涉及生物安全的各项检定工作和实验都需要在符合相应生物安全等级并获得相应等级备案资质的实验室内进行，并按照相应实验室生物安全等级进行防护及管理。

9.2 内务管理

9.2.1 实验室内务管理应包括内务工作所用清洁剂和消毒剂的选择、配制、有效期、使用方法、有效成分检测及消毒效果监测等的管理制度和程序，应评估和避免消毒剂本身的风险。

9.2.2 清洁区和工作区的内务相关程序和装备不应混用。

9.2.3 发生具有潜在危害的材料溢出以及每天工作结束后，都应及时清除工作区内的污染物。

9.2.4 不应在工作区内大量存放可能导致障碍和绊倒危险的实验耗材。

9.2.5 应采取经核准的安全预防措施、安全方法和个人防护装备进行内务工作。

9.3 设施设备管理

- 9.3.1 实验室应有生物安全设施设备的管理制度和程序。
- 9.3.2 实验室设施设备性能指标应符合国家相关标准的要求和实验室使用的要求。
- 9.3.3 实验室所有设备、仪器，未经实验室负责人许可不得擅自移动。
- 9.3.4 应实时监测实验室通风系统过滤器阻力，当影响到实验室正常运行时应及时更换。
- 9.3.5 生物安全柜、压力蒸汽灭菌器、动物隔离设备等应由具备相应资质的机构按照相应的检测规程进行定期检定。实验室应有专门的程序对服务机构及其服务进行评估并备案。
- 9.3.6 高效空气过滤器应由经过培训的专业人员进行更换，更换前应进行原位消毒，确认消毒合格后，按标准操作流程进行更换。消毒后的高效空气过滤器经验证过的压力蒸汽灭菌器进行灭菌处理。新高效空气过滤器，应进行检漏，确认合格后方可使用。
- 9.3.7 应根据实验室使用情况对防护区进行消毒。
- 9.3.8 如安装紫外灯，应定期监测紫外灯的辐射强度。
- 9.3.9 应定期对压力蒸汽灭菌器等消毒、灭菌设备进行效果监测与验证。
- 9.3.10 应制定在发生事故或溢漏而导致生物污染时，设施设备去污染、清洁和消毒的专用方案。

10 文件管理

10.1 生物安全管理体系文件

10.1.1 本文件要求的生物安全管理体系文件，包括但不限于生物安全手册、管理制度、操作规程、记录等。

10.1.2 应制定生物安全管理制度，编制生物安全手册，安全要求不应低于国家和地方的相关规定及标准的要求。生物安全手册包括但不限于以下内容：

- a) 生物安全管理体系；
- b) 生物因子生物危害风险评估；
- c) 人员和项目准入制度；
- d) 生物危险标识使用规定；
- e) 人员生物安全行为规范；
- f) 生物安全应急处置预案（包括泄漏处理、人员意外伤害、设施设备失效等应急处置预案）；
- g) 生产操作与检定活动生物安全标准操作规程；
- h) 人员健康监护制度；
- i) 事件、伤害、事故和职业性疾病报告制度；
- j) 生物安全检查制度；
- k) 人员培训考核制度；
- l) 病原微生物安全保管、使用、销毁和档案管理制度；
- m) 外送检测和运输管理制度；
- n) 固体废弃物管理制度；
- o) 作业场所消毒隔离制度；
- p) 生物安全柜的使用和维护管理制度；
- q) 其他必要的管理性和技术性文件。

10.1.3 管理制度应根据管理体系对生物制品生产操作、检定及运输仓储等全过程管理的需求，明确规定文件的责任部门、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等。

10.1.4 操作规程应根据生物制品生产和检定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。

10.2 文件控制

10.2.1 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。

10.2.2 应参照《药品生产质量管理规范》建立相应的文件管理流程，经过生物安全管理部门的审核与

批准，确保其符合文件管理要求。

10.2.3 文件应当分类存放、条理分明，便于查阅。

10.2.4 应制定针对电子文件的管理文件，以确保电子文件的受控，同时确保数据完整性、保护信息不被擅自泄露，并确保适当的保密性。

10.3 记录

10.3.1 与生物安全相关的每项活动均应当有记录，并有文件明确记录的相关要求。

10.3.2 应建立对记录进行识别、收集、索引、访问、存放、维护及安全处置的文件。

10.3.3 涉及高致病性病原微生物的菌（毒）种的使用、转移、灭活、销毁记录应长期保存，直至销毁。涉及使用高致病性病原微生物生产生物制品的记录应至少保存 20 年。

10.3.4 生物安全管理部门应根据培训和演习计划，保留相关培训和演习记录。

10.3.5 对于接触职业危害的职工应建立健康档案记录，包括但不限于劳动者职业史、既往史和接触史、体检记录及处理情况、职业暴露记录（包括医疗评估及治疗记录）、疫苗接种（如适用）等，记录保存时间应不低于 15 年。

10.3.6 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。

10.3.7 应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。

10.4 标识系统

10.4.1 生产车间、实验室应建立生物安全标识系统。

10.4.2 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。

10.4.3 应清楚地标示出具体的危险物料、操作风险及必要的防护措施。

10.4.4 涉及生物安全的生产车间入口处应有标识，明确生物防护级别、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。

10.4.5 所有安全出口和紧急疏散指示标识应在断电的情况下清晰可见。

10.4.6 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。

10.4.7 企业应定期评审标识系统，必要时及时进行更新，确保其适用性。

11 安全管理

11.1 生物安全计划

11.1.1 生物安全负责人应负责制定年度生物安全计划，该计划应经过企业生物安全委员会的审核与批准。

11.1.2 应有机制保证安全计划中各项工作的实施，并有相关记录。

11.2 生物安全检查

11.2.1 生物安全管理部门应负责实施生物安全检查，每年应根据安全管理体系的要求完成系统性地检查，不少于一次；对关键控制点可根据风险评估报告适当增加检查频率，以保证生物安全活动场所的有关功能满足相关法规或标准的要求。

11.2.2 为保证检查工作的质量，应基于风险及不同领域事先制定适用的检查表实施检查。

11.2.3 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和整改；必要时，应停止工作。

11.2.4 企业生物安全委员会应组织相关人员进行安全检查。

11.2.5 不应由外部的评审活动代替生产车间和实验室的自我安全检查。

11.3 人员管理

11.3.1 企业应配备生物安全活动相适应的管理人员和操作人员。

11.3.2 企业应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。

11.3.3 企业应当对生产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。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。

11.3.4 企业应建立并保存生产车间所有人员的档案并保护个人隐私权。

11.3.5 应为生产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。

11.3.6 进入生产车间从事相关活动的工作人员或者其他有关人员，应经车间负责人和生物安全负责人批准。

11.3.7 生产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或操作出现意外时，应在国家规定时限内上报。

11.3.8 生产车间工作人员如果使用个体呼吸保护装置，应做个体适配性测试，每次使用前核查并确认符合佩戴要求。

11.4 活动管理

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

11.4.2 企业生产车间内的生产、维护保养等活动应获得质量（安全）管理部门的批准。

11.4.3 企业应有对生产车间卫生清洁的管理类文件，包括清洁剂的选择、清洁程序、清场等。

11.4.4 核心工作区（间）的同一个独立安全区域内，只应同时进行一种（单一毒株）高致病性病原微生物的生产活动；根据生产需要，检定区只应同时进行一种高致病性病原微生物的相关实验。

11.5 废弃物处置

11.5.1 企业应建立生物安全风险物料的废弃物处理和处置规定，确保其符合国家或地方法规和标准的要求。

11.5.2 应由经过培训的工作人员处理废弃物，并应穿戴适当的个体防护装备。

11.5.3 企业应有专门的符合生物安全防护要求的废弃物收集及灭活装置，并确保废弃物获得安全处置。不应从生产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。

11.5.4 生物安全风险物料的废弃物应放置于专用的和有标识的用于对该材料灭活的容器或装置内，不能超容量装载。

11.5.5 应在生产车间内对含活性高致病性病原微生物的废弃物进行灭菌。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。

11.5.6 在消毒灭菌或最终处置之前，废弃物应存放在指定的安全地方，确保其符合国家或地方法规和标准的要求。

11.5.7 企业处理和处置危险废弃物时应遵循以下原则：

- 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) 只使用公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法规和标准的要求。

11.6 应急管理

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

11.6.2 应急措施的规定应包括生物性、化学性、物理性、放射性等紧急情况和火灾、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安全状态的措施。

11.6.3 应急程序应包括但不限于负责人、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。

11.6.4 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。

11.6.5 企业应定期组织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。

11.6.6 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。

11.6.7 事故发生后，应根据应急处置预案，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、报告等工作。

11.6.8 应急处置结束后，应评估应急处置工作，完善应急预案，总结事故教训，提出整改措施。

11.7 事故报告

11.7.1 企业应制定生产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。

11.7.2 所有的事故报告应形成书面文件，提交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。

11.7.3 生产车间内任何人员不应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，应按国家规定的时限内上报。

12 生物安保

12.1 企业应将生物安全保障纳入风险管理范畴，通过风险管理的工具评估企业所涉及的生物危害程度，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，防止病原体或毒素丢失、被窃、滥用、转移或有意释放。

12.2 企业应在风险评估的基础上建立和完善生物安全保障制度，收集关于所使用生物体的类型、它们的物理位置、需要接触这些生物体的人员以及负责这些生物体人员的身份等信息，评估这些生物材料对于那些企图不当使用它们的人具有诱惑力，采取适当的安全保障措施。对高致病性的生物制药生产车间及实验室应向当地公安机关备案，接受公安机关的监督指导。

12.3 企业应配备适当的生物安全防护设施，同时需确保安全防护设施的持续有效，物理性安全防护设施能够有助于实现生物安全保障。

12.4 企业对需要进入高致病性生物安全风险区域的，应规定并落实人员进入及人员审查制度，对于所有有权接触敏感材料的人员，应考察他们在专业和道德方面能否胜任危险性病原体的工作，确保人员访问受到控制，对进入人员采取安全保障措施。

12.5 企业对需要进入高致病性生物安全风险区域的，应建立完善的生物安全保障，有专门安保人员提供外围防护的安全保障。

12.6 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，企业应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。

13 持续改进

13.1 不符合项纠正与控制

13.1.1 企业应当确保所有相关人员正确执行生产车间生物安全的各项规程，防止或减少不符合项的发生。

13.1.2 企业应当建立生产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措施和预防措施的流程，并有相应的记录。

13.1.3 企业任何人员发现不符合项时，应立即报告生物安全负责人。生物安全负责人应组织对不符合项进行风险评估并做出紧急处置。

13.1.4 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/检定活动，封闭现场，启动生物安全应急预案，彻底调查。调查报告应当报告生物安全委员会。

13.2 纠正措施和预防措施

13.2.1 企业应制定生产车间生物安全纠正措施和预防措施管理文件，对生物安全管理的不符合项或安

全隐患进行纠正和预防，并采取有效措施防止或减少类似不符合项的再次发生。

13.2.2 生物安全负责人应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。

13.2.3 纠正措施和预防措施经过验证证实已消除影响不符合项的因素，应报生物安全委员会批准后，重新启动生产/检定活动。

13.3 改进措施

13.3.1 企业应通过内部审核、管理评审、外部评审等活动定期评估生物安全管理体系。针对识别出的需要改进之处，应制定改进方案，实施并监督。

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

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

13.4 内部审核

13.4.1 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，以证实管理体系运作持续符合要求。

13.4.2 企业应建立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审核。审核的结果应提交生物安全委员会评审。

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

13.5 管理评审

13.5.1 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。

13.5.2 需要时，管理评审应考虑相关法规或标准中的要求。

13.5.3 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。

13.5.4 正常情况下，应按不大于 12 个月的周期进行管理评审。

参 考 文 献

[1] 疫苗生产车间生物安全通用技术要求（国家卫生健康委等5部委，国卫办科教函（2020）483号，2020年6月18日施行）

[2] 中华人民共和国药品管理法（1984年9月20日第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过，2019年8月26日第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议第二次修订，自2019年12月1日起施行）

[3] 中华人民共和国疫苗管理法（2019年6月29日第十三届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议通过，自2019年12月1日起施行）

[4] 中华人民共和国药品管理法实施条例（2002年8月4日中华人民共和国国务院令第360号颁布，自2002年9月15日起施行；根据2019年3月2日《国务院关于修改部分行政法规的决定》第二次修订）

[5] 中华人民共和国生物安全法（2020年10月17日第十三届全国人民代表大会常务委员会第二十二次会议通过，自2021年4月15日起施行）

[6] 病原微生物实验室生物安全管理条例（2004年11月12日中华人民共和国国务院令第424号公布，自公布之日起施行；根据2018年4月4日《国务院关于修改和废止部分行政法规的决定》修订）

[7] 中国药典2020年版

[8] 药品生产质量管理规范（2010年修订）（2011年1月17日卫生部令第79号公布，自2011年3月1日起施行）。药品生产质量管理规范（生物制品附录，2020年4月23日）、药品生产质量管理规范（血液制品附录，2024年6月11日）

[9] 细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，2022年第4号通告，2022年10月31日）
