附件

兽用疫苗生产企业生物安全三级

防护标准（征求意见稿）

一、适用范围

兽用疫苗生产检验生物安全防护条件应达到兽用疫苗生产企业生物安全三级防护要求的，疫苗生产检验过程中涉及活病原微生物操作的生产车间、检验用动物房、质检室，污物处理、活毒废水处理设施以及防护措施等适用本标准。

 **二、**术语和定义

 下列术语和定义适用于本标准。

1. 防护区

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，以及人员进出、个体防护等进行控制的区域。

2. 缓冲间

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. 核心工作区

 防护区中从事活病原微生物操作的相关区域，包含洁净走廊和工作间。

4. 生物安全柜

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

5. 定向气流

特指从污染概率小区域流向污染概率大区域的受控制的气流。

6 .高效空气过滤器

用于进行空气过滤且符合GB13554规定的空气过滤器。

7. 高效过滤排风装置

用于特定生物风险环境，以去除排风中有害生物气溶胶为目的的过滤装置。装置具备原位消毒及检漏功能。

8. 生物型密闭阀

生物型密闭阀是密闭阀的一种，具有较高的密闭性，可在关闭时满足其所关联设施（如高效过滤排风装置等）的相关气密性测试要求。

9. 高效过滤空调箱

内设高效过滤器的空调机组箱体。

10. 风险

危险发生的概率及其后果严重性的综合。

三、标准

**1. 生产车间**

生产车间应在满足《兽药生产质量管理规范》要求的条件下，达到本标准要求。

1.1 平面布局

1.1.1  生产车间应明确区分辅助工作区、防护区和一般工作区，应在建筑物中设置为相对独立区域或为独立建筑物，应有出入控制。

1.1.2  生产车间辅助工作区应至少包括监控室、洗涤间、清洁物品暂存间；防护区应至少包括防护服更换间、淋浴间、缓冲间及核心工作区、活毒废水处理间；一般工作区包括抗原灭活后的操作工作间和接毒前的健康细胞培养间或鸡胚前孵化间等。

1.1.3 应将生产车间防护区内气压控制为绝对负压。核心工作区中涉及活毒操作的工作间的气压（负压）与室外大气压的压差值应不小于40Pa，与相邻洁净走廊（或缓冲间）的压差（负压）应不小于15Pa。车间（生产单元）洁净区最外围与非洁净区相通的辅助工作间应设置为正压，以保护车间内的洁净级别。

1.1.4  如果安装传递窗，其承压能力及密闭性应符合所在区域的要求，并具备对传递窗内物品进行消毒灭菌的条件。必要时，应设置具备送排风或自净化功能的传递窗，排风应经高效过滤器过滤后排出。

**1.2 围护结构**

1.2.1   围护结构（包括墙体）应符合国家对该类建筑的抗震要求和防火要求。防火要求参照《生物安全实验室建筑技术规范》（GB 50346）执行。

1.2.2   生产车间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。

1.2.3   生产车间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。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（测试方法参见GB 19489附录）。

1.2.4   生产车间核心工作区内所有的门应可自动关闭，需要时，应设观察窗。

**1.3 通风空调系统**

1.3.1   防护区应安装独立的送排风系统，应确保在生产区域运行时气流由低风险区向高风险区流动，同时确保防护区空气只能通过双高效过滤器过滤后经专用的排风管道排出。

1.3.2   生产车间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；送排风应不影响其他设备的正常功能。

1.3.3  涉及人畜共患病病原微生物操作的，防护区空气不应循环利用。不涉及人畜共患病病原微生物操作的，防护区空气不宜循环利用，如需循环利用应仅在本区域内循环，回风必须经高效过滤，高效过滤器性能应定期检测。

1.3.4   应按产品的设计要求安装生物安全柜及其排风管道。

1.3.5   生产车间防护区的送风应经过高效过滤器过滤，宜同时安装粗效和中效过滤器。

1.3.6   生产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，应至少高出本生产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。

1.3.7   高效过滤器的安装位置应尽可能靠近送风管道在生产车间防护区内的送风口端和排风管道在生产车间防护区内的排风口端。

1.3.8   防护区排风高效过滤器应可以在原位进行消毒灭菌和检漏。

1.3.9   如在生产车间防护区外使用高效过滤排风装置，其结构应牢固，应能承受2500 Pa的压力；高效过滤排风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%。

1.3.10 如在生产车间防护区外使用高效过滤空调箱，其结构应达到GB50346对空调机组严密性要求，即在箱体内保持1000Pa的静压值时，箱体漏风率不应大于2%。

1.3.11  生物型密闭阀的设置应与消毒方式匹配，采用系统消毒时应在生产车间防护区送风（或新风）和排风总管道的关键节点安装，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。

1.3.12  生物型密闭阀与生产车间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%。

1.3.13  防护区应有备用排风机，宜有备用送风机。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。

**1.4 供水与供气系统**

1.4.1 防护区的给水管道应采取设置倒流防止器或其他有效的防止回流污染装置，并且这些装置应设置在辅助工作区。

1.4.2  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。

1.4.3  如果有供气（液）罐等，应放在生产车间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。输送有生物危害的管道不应在非防护区暴露，且易损件应安装在防护区。

1.4.4  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。

**1.5 污物处理及消毒灭菌系统**

1.5.1  应在生产车间防护区和辅助区之间设置双扉高压灭菌器。高压灭菌器应为生物安全型或有专门的排水、排气生物安全处理措施。其主体应安装在易维护的位置，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。

1.52  高压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。

1.5.3  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。

1.5.4 生产车间防护区内如果有下水系统，应与建筑物的下水系统完全隔离；下水应直接通向本生产车间的活毒废水处理系统。

1.5.5  所有下水管道应有足够的倾斜度和排量，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、存水弯（深度应适用于空气压差的变化）或密闭阀门等；下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。

1.5.6  应设活毒废水处理系统处理防护区排水，且该系统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。该区域应设置独立的人流、物流通道及淋浴间，其排风应设可进行原位消毒灭菌和检漏的高效过滤器。应定期对活毒废水处理系统消毒灭菌效果进行监测，以确保达到安全要求。

1.5.7  应具备对生产车间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。

1.5.8 应在生产车间防护区内的关键部位配备便携的局部消毒灭菌装置，并备有足够的适用消毒灭菌剂。

**1.6 电力供应系统**

1.6.1  电力供应应满足生产车间的所有用电要求，并应有不低于20%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辅助区域的安全位置，便于维护人员检修维护。

1.6.2  生物安全柜、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UPS，保证电力供应。其中生物安全柜、送风机和排风机、自控系统、监视和报警系统的UPS电力供应应至少维持30min。

**1.7 照明系统**

应按兽药GMP相关要求设计。设置不少于30min的应急照明系统。

**1.8 自控、监视与报警系统**

1.8.1  进入生产车间防护区的门及监控室的门应有门禁系统。

1.8.2 互锁门附近应设置紧急手动解除互锁的按钮，应急需要时，应可立即解除互锁系统，以保证生产车间应急出口安全畅通。

1.8.3  启动生产车间通风系统时，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。

1.8.4  当排风系统出现故障时，应有机制避免防护区出现正压和影响定向气流。

1.8.5 当送风系统出现故障时，应有应急措施避免防护区内的负压影响生产车间人员的安全、影响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。

1.8.6  应通过对可能造成防护区压力波动的设备和装置实行连锁控制等措施，并应在任何工况下保持防护区处于负压状态。

1.8.7  防护区应设装置连续监测送排风系统高效过滤器的阻力，需要时，及时更换高效过滤器。

1.8.8 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。

1.8.9  中央控制系统应可以实时监控、记录和存储生产车间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。

1.8.10  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。

1.8.11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。

1.8.12  紧急报警应为声光同时报警，应可以向生产车间内外人员同时发出紧急警报。

1.8.13 应在生产车间防护区的关键部位设置监视器，需要时，可实时监视并录制生产车间活动情况和生产车间周围情况。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。

**1.9 生产车间防护区通讯系统**

1.9.1  生产车间防护区内应设置向外部传输资料和数据的传真机或其他电子设备。

1.9.2  监控室和生产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。

1.9.3   通讯系统的复杂性应与生产车间防护区的规模和复杂程度相适应。

2. 检验用动物房

2.1 检验用动物房效检攻毒区的生物安全三级防护标准一般情况下应高于本标准中生产区域的防护标准。适用时，至少应与生产车间的要求一致。

2.2 检验用动物房应为独立建筑物，应明确区分安检区、效检免疫区和效检攻毒区，应有出入控制。

2.3 效检攻毒区动物饲养间应设置气密门且能够自动关闭，需要时，可以锁闭。

2.4 效检攻毒区动物饲养间内应配备便携式局部消毒灭菌装置，并应备有足够的适用消毒灭菌剂。

2.5 效检攻毒区应至少包括淋浴间、防护服更换间、缓冲间及攻毒动物饲养间、解剖间、污物处理间和活毒废水处理间。淋浴间应设强制淋浴装置。

2.6 效检攻毒区空气不应循环利用，排风必须经双高效过滤器过滤，高效过滤器性能应定期检测。

2.7 应在效检攻毒区出入口处设置缓冲间。

2.8 应有严格限制进入效检攻毒区的门禁措施（如：个人密码和生物学识别技术等）。

2.9 效检攻毒区内应安装监视设备和通讯设备。

2.10 适用时，应在安全隔离装置内从事可能产生有害气溶胶的活动，安全隔离装置应符合《实验室设备生物安全性能评价技术规范》（RB/T 199）要求。

2.11 当不能有效利用安全隔离装置饲养动物时，应根据进一步的风险评估确定动物实验室的生物安全防护要求。攻毒动物饲养间和解剖间的缓冲间应为气锁。

2.12 应将效检攻毒区内气压控制为负压。当能有效利用安全隔离装置饲养动物时，效检攻毒区动物饲养间的室内气压与室外大气压（负压）的绝对压差值应不小于60Pa，与相邻区域的压差（负压）应不小于15Pa。否则，效检攻毒区动物饲养间的室内气压与室外大气压（负压）的绝对压差值应不小于80Pa，与相邻区域的压差（负压）应不小于25Pa。

2.13 应设有效检攻毒区内活毒废水（包括污物）处理系统，且该系统应与饲养规模相匹配，并设有备用活毒废水处理罐。系统应设置在独立的密闭区域，排风应设高效过滤器。排风高效应可进行原位消毒灭菌和检漏。活毒废水监测应按照有关规定，并结合生产实际制定和执行合理的监测制度。

2.14 应在风险评估的基础上，处理效检攻毒区内淋浴间的污水，并应对灭菌效果进行监测，以确保达到排放要求。

2.15 应定期在原位对高效过滤器进行检漏，确保高效过滤器性能。检漏前或更换前应先对高效过滤器进行消毒，消毒方式应经有效验证，以确保生物安全。

2.16 效检攻毒区的送排风系统应配备UPS。

2.17 效检攻毒区如果安装传递窗，其结构承压能力及密闭性应符合所在区域的要求，并具备对传递窗内物品进行消毒灭菌的条件。必要时，应设置具备送排风或自净化功能的传递窗，排风应经高效过滤器过滤后排出。

2.18 当不能有效利用安全隔离装置饲养动物时，效检攻毒区动物饲养间及其缓冲间、解剖间的气密性应达到在关闭受测房间所有通路并维持房间内的温度在设计范围上限的条件下，若使空气压力维持在250Pa时，房间内每小时泄漏的空气量应不超过受测房间净容积的10%。

3. 质检室

涉及活病原微生物操作的质检室有关区域，应达到《实验室生物安全通用要求》（GB 19489）中BSL-3实验室相关要求。