

化学品健康危害的全流程管理

Comprehensive Management of Chemical Health Hazards

张佳维 | 工业卫生咨询业务负责人 | 章含管理咨询 (上海) 有限公司

Vincent Zhang | IH Service Leader | Joinhand Consulting Co., Ltd.

嘉宾介绍 Speaker Bio

- 姓名：张佳维
- 职位：工业卫生咨询负责人
- 公司：章含管理咨询（上海）有限公司
- 联系方式：13761350491（微信同号）

▪ 背景：

- Fudan University 复旦大学上海医学院 预防医学专业
- CIH (Certified Industrial Hygienist) – ABIH 2011/11 美国注册工业卫生师
- CSP (Certified Safety Professional) - BCSP 2013/01 美国注册安全专家
- DABT (Diplomate of the American Board of Toxicology) - ABT 2018/10 美国认证毒理学家
- CPE (Certified Professional of Ergonomics) – BCPE 2022/09 美国认证工效学家



章含咨询 介绍

章含管理咨询（上海）有限公司致力于提供专业工业卫生服务

我们的所有成员毕业于复旦大学、北京大学、浙江大学、新加坡国立大学等国内外著名大学，拥有美国注册工业卫生师（CIH）、美国认证毒理学家（DABT）、欧洲毒理学家（ERT）、美国注册工效学家（CPE）等国外证书

咨询服务包括：

- 化学品和高活药物健康危害/毒性（OEL/OEB/PDE）评估 - EHS和QA的基础资料
- 化学品和和高活药物职业接触**定性/半定量风险评估** - 收集必要的信息
- **高活药物车间/实验室安全操作**化学品和高活药物的**设计复核** - 安全基于设计
- 设备密闭性评估和验证（SMAPAC/OEB符合性检测） - 设备密闭效果验证
- 化学品和高活药物的职业接触**定量评估** - 实际接触水平确认
- 化学品和高活药物**全体系程序文件**的建立 - 系统化管理
- 化学品和高活药物管控**专项培训**和和专业人员**能力培养** - 提升相关人员专业成熟度
- PSCI预审计和审计发现项咨询 - 针对性发现和解决潜在缺陷
- 投资并建立亚洲唯一的**AIHA认证药物分析实验室** - 成本和时限优势



议程 Agenda

重点化学品和活性药物安全操作全过程管理体系

重点化学品和活性药物的健康危害/毒性识别和风险评估

常见控制策略与技术手段

总结

Management of Safely Handling Focused
Chemical and HPAPI

重点化学品和活性药物安全操作全过程管理总论

重点化学品造成严重职业病的案例

公司 白血病



网页 图片 视频 学术 词典 地图

36,200,000 条结果 时间不限

深圳一电机公司多人患白血病 5人均为职业性肿瘤|华生|职业性 ...

2019-5-11 · 原标题：深圳电机公司5人重新鉴定职业病结果曝光：均为职业性肿瘤
澎湃新闻记者赵孟实习生徐洁近日，“深圳公司多名工人患上白血病被鉴定为职业性肿瘤”一事再度被舆论关注。5月10日，澎湃新闻（www.thepaper.cn）获得了5份深

<https://news.sina.com.cn/o/2019-05-11/doc-ihvhiqax...>

苯导致白血病

职业病鉴定书

粤卫职鉴（2016）026号

姓名	王胜法	性别	男	身份证号码	
用人单位名称	华生电机（广东）有限公司				
职业史	王胜法自述的职业史为：1996年5月至1999年9月，1999年9月至2000年12月，2000年12月至2006年9月，2006年9月至2015年6月分别在[]公司106厂IP部（IP部）、109厂IP部（IP部）、109厂IP部（IP部）、1200厂FCE部从事生产工程的工作，以上工作中接触油漆水（二甲苯类）、漆油渣、稀释剂、1418清洗剂、混合胶、乳胶漆、松香水、手印油墨、SG6082胶、甲苯、EM-30L溶剂、1305B胶、热平衡胶、1131胶、2116胶、环氧树脂固化剂、环氧胶、2332胶等。				
职业史	[]有限公司述称王胜法的职业史为：1996年5月至2003年，2004年至2010年6月分别在该公司力丰电机制造厂工业与涂装部（工业涂装科技（IPC-PEI）/办公室从事工艺工程师、工程专家工作，以上工作直接接触职业危害因素。				
职业史	[]有限公司未能提供王胜法工作期间职业危害因素资料和工作场所职业病危害因素检测报告。				
职业史	2016年12月23日广东省职业病防治院职业病诊断机构组织[]或[]有限公司进行职业卫生调查结果显示：王胜法所接触的化学物质定性分析：“硝化剂油漆稀释剂EP209”中苯含量为0.1g/kg，“1106”胶”中苯含量0.14%，“热平衡胶II”中苯含量0.41%，“SG6082胶+甲苯”中苯为0.05g/kg。				
申请鉴定主要理由	[]有限公司对“粤卫职鉴（2015）042号”首次职业病鉴定结论“职业性肿瘤（苯所致白血病）”有异议，申请复核鉴定。				
鉴定依据	综合分析王胜法职业史和临床诊断等资料，根据《中华人民共和国职业病防治法》《职业病诊断与鉴定管理办法》、《职业病诊断标准》（GBZ44-2002），本鉴定专家作出鉴定结论：职业性肿瘤（苯所致白血病）。				
鉴定结论	职业性肿瘤（苯所致白血病）				



（注：省级职业病鉴定结论为最终鉴定。）

卫生部关于[REDACTED]制药有限公司职业病危害事件查处情况的通报

发布时间：2007-05-16



双氯甲醚苯导致肺癌

卫生部关于[REDACTED] 职业病危害事件查处情况的通报

卫监督发[2007]76号

各省、自治区、直辖市卫生厅局，新疆生产建设兵团卫生局，卫生部卫生监督中心、中国疾病预防控制中心：

2006年11月14日，《北京青年报》报道了[REDACTED]酮基布洛芬（KP）车间发生[REDACTED]职工患肺癌死亡的情况。我部对此高度重视，责成有关司局和单位会同重庆市卫生局及时组织有关人员调查核实，对监督检查中发现的违反职业病防治法的行为依法进行了查处。根据重庆市卫生局的建议，我部要求北京、江苏、湖北等9个省级卫生行政部门对辖区内生产酮基布洛芬（KP）同类企业开展职业病危害调查，进一步了解国内生产酮基布洛芬（KP）同类企业职工的健康状况，查明职工健康损害与劳动环境危害因素的关系。为贯彻实施《职业病防治法》，不断加大对用人单位职业健康监护情况的监督检查力度，切实有效保护劳动者健康及其相关权益，现将有关情况通报如下：

高活药物乙炔雌二醇的健康危害

1、不常见或罕见的但应注意的不良反应：①不规则阴道流血、点滴出，突破性出血、长期出血不止或闭经；②困倦；③尿频或小便疼痛；④严重的或突发的头痛；⑤行为突然失去协调，不自主的急动作(舞蹈病)；⑥胸、上腹(胃)、腹股沟或腿痛，尤其是腓肠肌痛，臂或腿无力或麻木；⑦呼吸急促，突然发生，原因不明；⑧突然语言或发音不清；⑨视力突然改变(眼底出血或血块)；⑩血压升高；⑩乳腺出现小肿块；⑩精神抑郁；⑩眼结膜或皮肤黄染，注意肝炎或胆道阻塞；⑩皮疹；⑩粘稠的白色凝乳状阴道分泌物(念珠菌病)。

2、较常发生，但常在继续用药后减少：①腹部绞痛或胀气；②胃纳不佳；③恶心；④踝及足水肿；⑤乳房胀痛或(和)肿胀；⑥体重增加或减少。可有恶心，呕吐，乳房胀，局部疼痛，子宫内膜过度增生。本品中含乙醇成分，对皮肤无过敏，若接触粘膜部位，会出现刺激现象。

没有控制措施操作
高活药物（接触浓度
通常超过职业接触限
值100倍以上）
将对员工的健康产生
严重后果

职业卫生原理

职业卫生（工业卫生）学科的目的分为三个部分：

1. 预测和识别职业危害因素；
2. 评估接触职业危害的风险；
3. 将风险控制在可接受水平（即职业接触限值OEL）

职业病危害因素定义如下：

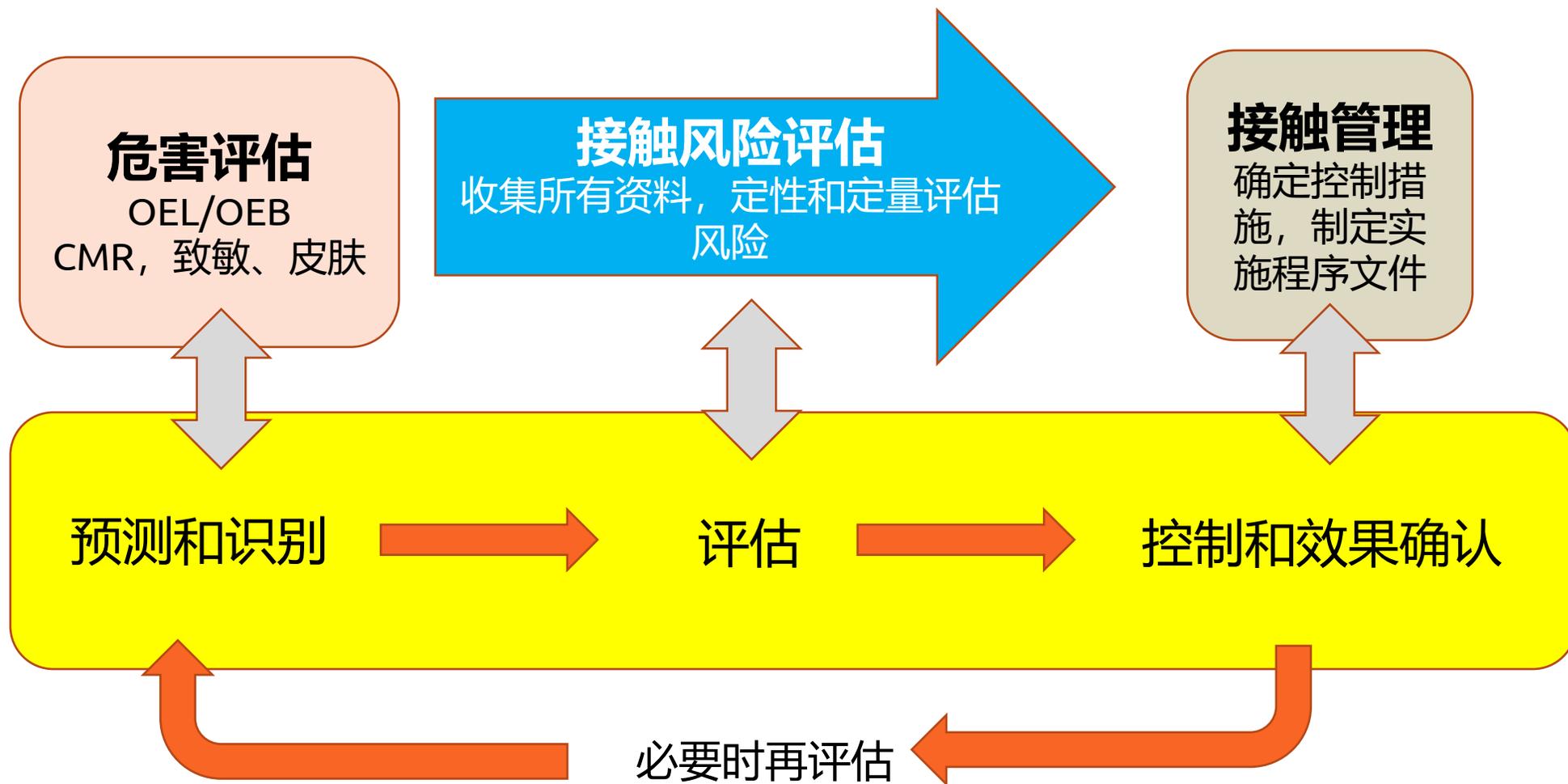
在职业活动中产生和(或)存在的、可能对职业人群健康、安全和作业能力造成不良影响的因素或条件,包括化学、物理、生物等因素。



图摘自 ISPE Containment for Potent Compounds

供应商需要依据职业卫生学科规律
方能符合中国职业卫生法律法规标准要求 and PSCI 要求

职业卫生全过程管理示意图



完成全体系管理的各部门职责

- 管理层认识到重点化学品和HPAPI的危害，委派有能力的人员或第三方进行 – 管理层；
- 收集相关信息，确定重点化学品HPAPI的危害等级（**是一切的开始**） - 毒理学家或有相同能力的专业人员（如拥有相应证书和相关经验）；
- 根据重点化学品和HPAPI健康危害等级，结合操作场景进行风险评估 – 工业卫生师和生产部门；
- 根据风险评估结果确定控制策略 – 工业卫生师；
- 测算重点化学品和HPAPI项目的成本和关键控制点 – 项目、工程和生产部门；
- 编制详细的设计标准、URS和结合各方人员的能力 – 主要为工程部门，其余部门配合；
- 实施规划 – 项目和工程部门；
- 实施后验收（密闭性/OEB评估） - 工业卫生师和生产部门；
- 操作人员培训 - 工业卫生师和生产部门
- 设备设施定期评估和维护 – 工程部门
- 高活药物项目管理 – 包括以上全部，加上标准操作步骤（SOP）、培训、职业健康监护、供应商和服务商管理、用户需求（URS）等

高活药物成分的商业考量

- HPAPI项目利润预测
- 企业长期战略规划
- 企业目前的人员能力和资源
- 投资额测算
- HPAPI项目可持续性预测
- EHS文化和所处的EHS发展阶段
- 政府对于HPAPI项目的支持力度
- 潜在的客户关系
- 法律法规要求（主要是环保和安全）

项目内容	预计成本（人民币）
危害评估	1-10万
高活 实验室 设施设计和控制/密闭设备	100万(OEB4)-1000万(OEB5)
高活 车间 设施设计和控制/密闭设备	1000万(OEB4)--1亿(OEB5)
设备密闭性验证和人员接触评估	10-50万
管理体系建立	10-20万

HBEL基于健康的接触限值 OEL和PDE

OELs 是用于评估操作员工接触化学品导致健康风险的工具

EHS

PDE是用于评估GMP生产药物过程中遗留的风险的工具

GMP

重点化学品相关标准和指南

危害识别： 职业病分类和目录高毒物品目录、危险化学品目录、职业病危害因素目录、GHS第10版，GB 30000系列，厂商的SDS（安全数据表）等

职业接触定性/半定量评估： GBZ 230，GBZ 229.2，GBZ/T 298等

化学危害因素职业接触限值： GBZ 2.1

职业病危害因素定量评估： GBZ159，GBZ 331，GBZ 160和GBZ 300系列等

个体防护用品： GBZ 195，GB 18664，GB 29512等

慢性中毒诊断标准： GBZ/T 247，GBZ/T 329和GBZ/T 237等

急性中毒诊断标准： GBZ 71，GBZ 76和GBZ 77等

PSCI网站还有
海量学习材料

活性药物成分安全操作法律法规要求 (WHO GMP)

© World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 957, 2010

Annex 3

WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances

1. Introduction
2. General
3. Glossary
4. Risk assessment
5. Product protection
6. Personal protection equipment and breathing air systems
7. Environmental protection
8. Facility layout
9. Air-handling systems
10. Air-handling units
11. Safe change filter housings
12. Personnel decontamination systems
13. Effluent treatment
14. Maintenance
15. Qualification and validation

References

TRS 957 - Annex 3: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances

美国FDA和欧洲EMA的GMP也有对空气或设备表面可能的交叉污染的风险评估和管控要求

Annex 8

Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products

Background

The World Health Organization (WHO) published the first edition of the *WHO Guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms* in 2006 (1). After a revision, the second edition of the document was published in 2011 (2). Consideration of various comments and questions related to good manufacturing practices (GMP) for heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems led to the proposal to revise the document. After wide public consultation, and taking into account comments received, the document and comments were discussed during an informal consultation in Geneva in April 2017.

During this informal consultation the proposed changes based on comments received as well as additional suggestions made during the consultation, were discussed. It was agreed that the guidelines be amended to comprise two documents: one that would consist of guidelines containing recommendations for GMP for HVAC systems for non-sterile products and a second document that would contain examples and drawings that would clarify some of the recommendations made in the first document.

TRS 1010 - Annex 8: Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products

Health Hazard and Risk Assessment of Focused Chemical and HPAPI

重点化学品和活性药物健康危害识别和风险评估

化学品危害的现状

职业接触限值在保护员工和应急处置方面起着关键作用

现存已建立的公开OEL数据库

- GBZ 2.1-2019 (410, 不包括职业接触生物限值)
- ACGIH TLVs 2019 (over 700 chemical substances and physical agents)
- AIHA ERGs and WEELs
- NIOSH RELs
- OSHA PEL
- California PELs
- EU SCOEL

。 。 。

总数加起来不超过2000种

健康危害/毒性是物质固有的特性 (**和物质的物理特性无关**)，评估指标包括OEL (OEB)、OHC (PDE) 和ADE等；

所有这些评估指标本质上都是定义一个可接受的定义剂量；

很大一部分活性药物没有公开权威毒性评估指标，**内部毒理学研究的可靠性如何？**

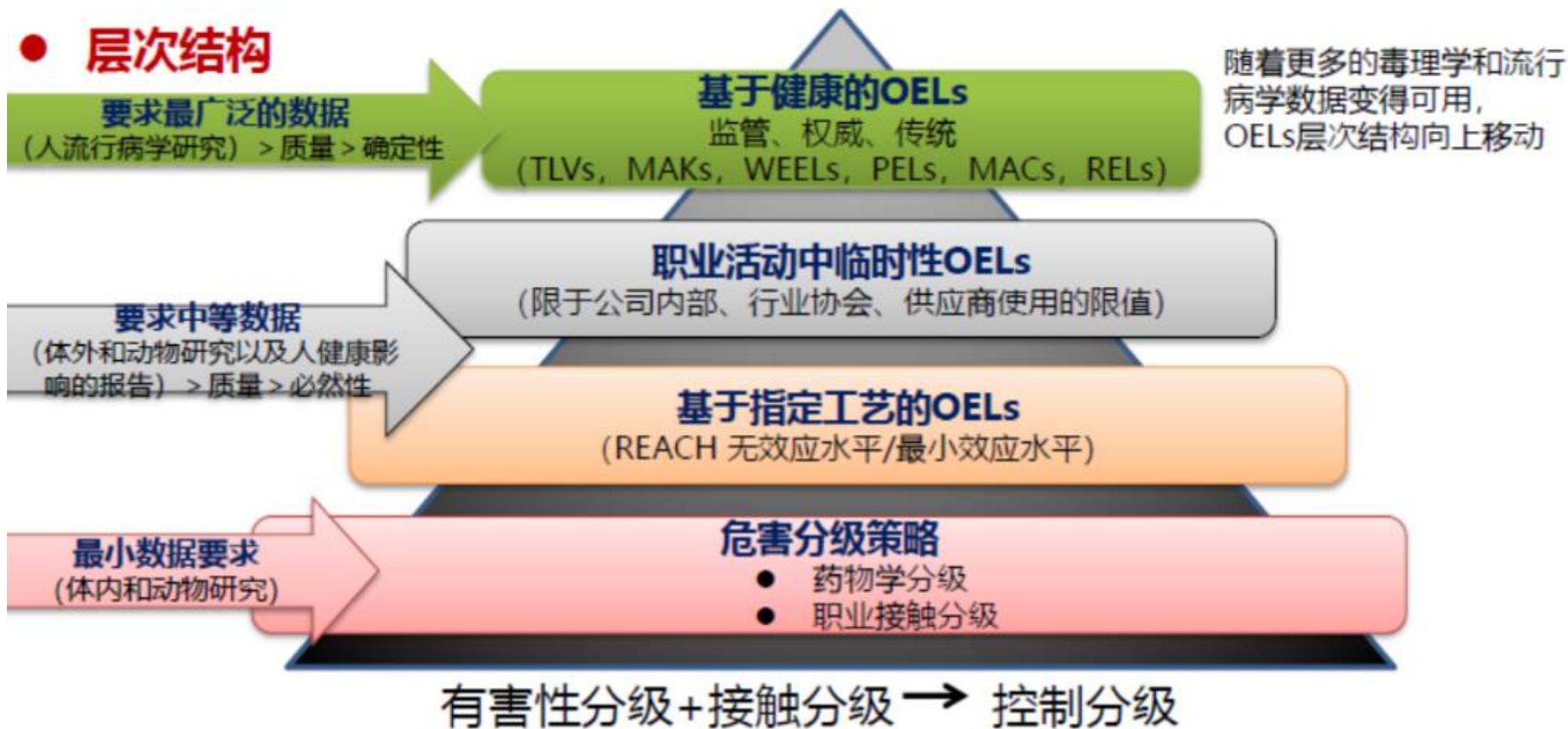
高估和低估物质的健康危害对业务是不利的

国外权威OEL数据库 一览 (通常不包括活性药物)

<i>Type of Limit Recommending</i>	<i>Recommending Body</i>	<i>Legally Binding?</i>
Permissible Exposure Limit (PEL)	Occupational Safety and Health Administration	Yes
Recommended Exposure Limit (REL)	National Institute for Occupational Safety and Health	No
Threshold Limit Value (TLV)	American Conference of Governmental Industrial Hygienists	No
Workplace Environmental Exposure Level (WEEL)	American Industrial Hygiene Association (AIHA)	No
New chemical exposure limit	Environmental Protection Agency (EPA)	Yes
Maximum Allowable Concentration (MAK)	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Germany)	No
Occupational Exposure Limit (OEL)	Health and Safety Commission & Health and Safety Executive (Britain)	No
Emergency Response Planning Guide (ERPG)	AIHA (community-based standard, not an OEL)	No
Reference Concentration	EPA (community-based standard, not an OEL)	Yes

职业接触限值的分级

● 层次结构



工业卫生师面临的挑战

- 作为专业工业卫生师遇到最常见的问题就是 – XX化学品的职业接触限值是多少，本身危害有多大？
- 实际上大多数人（甚至部分EHS）并不知道 其实科学家只对很少一部分化学品制定了职业接触限值

原因？

- 现存化学品数量过于庞大；
- 制定精确的OEL成本过高，需要高质量的数据；
- 新化学品层出不穷，增长速度过快；
- 接触人数过少，无研究意义或上报案例缺乏代表性；
- 动物实验无法取得有效数据（与人作用机制不同、有些不良反应无法观察（如头晕头痛、嗅觉丧失、耳鸣等）、实验时间过长（如致癌实验，需要12个月以上））；
- 部分危害大但尚未建立接触限值的化学品在发达国家（研究实力较强）已不再使用；
- 很多研发阶段的化学品、中间体或药物尚未投入市场，接触人数和毒性数据极为有限
- . . .

有害效应的分类和剂量反应关系

- 急性与慢性效应
- 速发与迟发性效应
- 局部与系统效应
- 可逆与非可逆效应
- 随机与非随机效应
- 过敏反应
- 特异质反应
- 联合效应

什么是重点化学品

本表所称“高风险有害因素”是具有致癌、致敏、致畸、生殖毒性、高毒、剧毒或高危的化学有害因素，本表所列的风险情况中，致癌、致敏、致畸和生殖毒性来源于GBZ 2.1，高毒来源于《高毒物品目录》（2003版），剧毒来源于《剧毒化学品目录》（2015版），高危来源于《职业卫生分类分级监管工作指南》。

图源：《广东省职业病危害因素定期检测质量控制技术规范》2025 - 资料性附录一 高风险有害因素

资料性附录一 高风险有害因素

序号	中文名	英文名	化学文摘号 (CAS号)	风险情况
1	氨	Ammonia	7664-41-7	高毒
2	百菌清	Chlorothalonil	1897-45-6	致敏
3	苯	Benzene	71-43-2	致癌 (G1)、高毒
4	苯胺	Aniline	62-53-3	高毒
5	苯硫磷	EPN	2104-64-5	剧毒
6	丙酮氰醇 (按 CN 计)	Acetone cyanohydrin, as CN	75-86-5	剧毒
7	丙烯醇	Allyl alcohol	107-18-6	剧毒
8	丙烯腈	Acrylonitrile	107-13-1	高毒
9	丙烯酸甲酯	Methyl acrylate	96-33-3	致敏
10	丙烯酸正丁酯	n-Butyl acrylate	141-32-2	致敏
11	丙烯酰胺	Acrylamide	79-06-1	高毒
12	1,3-丁二烯	1,3-Butadiene	106-99-0	致癌 (G1)
13	对苯二胺	p-phenylene diamine	106-50-3	致敏
14	对硫磷	Parathion	56-38-2	剧毒
15	对硝基苯胺	p-Nitroaniline	100-01-6	高毒
16	对硝基氯苯	p-Nitrochlorobenzene	100-00-5	高毒
17	多次甲基多苯基多异氰酸酯	Polymethylene polyphenyl isocyanate (PMPPI)	57029-46-6	致敏
18	二苯胺	Diphenylamine	122-39-4	高毒

什么是活性药物

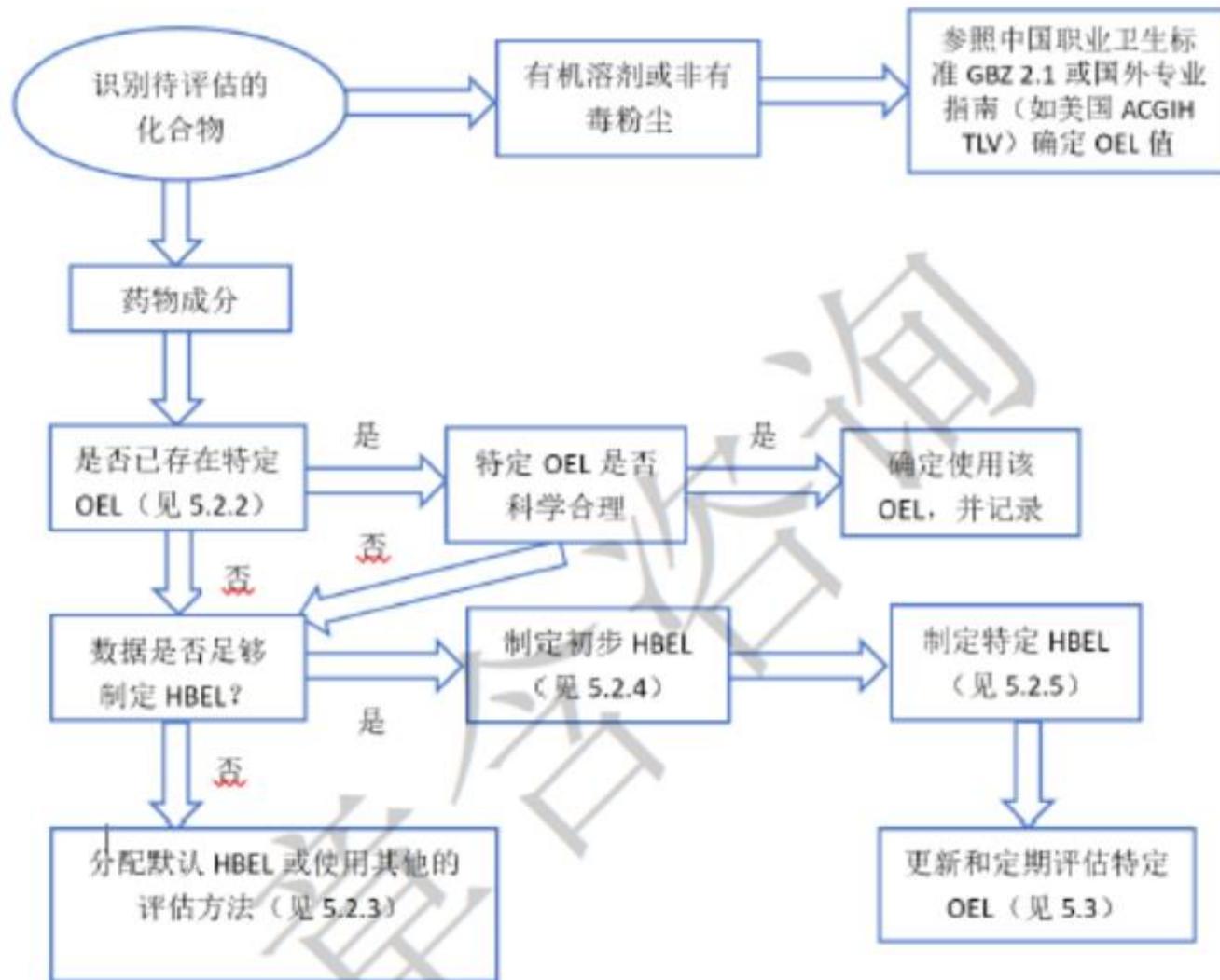
3.3 高活药物 Potent Compounds

制药行业在生产、研发过程中使用或合成的对人体健康危害较大，具有高致癌性、高遗传毒性、高生殖毒性或属于 OEB4（部分）、OEB5 管控的中间体、产品或者药物成分。

高活性原料药 (HPAPI, Highly potent active pharmaceutical ingredients) – 如芬太尼, 雌激素, 骨化三醇, 低剂量就能在患者（目标群体）中引起所需的药理学反应/效应。HPAPI 的定义在文献中差异很大, 没有统一, 但通用的认定标准如下:

- 根据治疗剂量(定量): 一种在人体内具有生物活性的物质, 约为每公斤体重150微克或以下(每日治疗剂量在10毫克或以下)
- 根据职业接触限值(定量): 按8小时时间加权平均值计算, 有关物质的有关接触限值为10ug/m³或以下, 属于通常OEB分级里的**OEB4和OEB5**
- 基于危害(定性和定量标准): 具有高选择性的物质(即与特定受体结合或抑制特定酶的能力)和/或可能导致癌症、突变、发育影响、靶器官效应或低剂量的生殖毒性
- 基于风险(定量标准): 极端急性和慢性毒性, 不可逆转的影响, 强烈的敏化剂, 不良或没有警告特性, 快速吸收率, 已知的“基因”效应, 需要更高层次的医疗干预, 容易影响敏感的人群
- 默认情况下, 一种效力和毒性未知的新化合物

危害因素识别流程



危害因素识别步骤

1. 了解各车间工艺流程
2. 收集涉及到的化学品和活性药物清单和对应的SDS；
3. 根据SDS，确认其健康危害（通常在SDS第2章和第8章）；
4. 对照中国职业接触限值和国际权威数据库（ECHA、国际化学品安全卡数据库、ACGIH TLVs, GESTIS-ILV等），复核SDS内容的可靠性；
5. 将化学品及活性药物名称及对应的GHS代码、健康危害和OEL、推荐的控制措施/个体防护用品（PPE）等信息填入化学品及活性药物健康危害信息一览表；
6. 对于CMR（致癌、致突变、生殖毒）、致畸和强致敏的化学品及活性药物特别标出，其可能需要高等级的控制措施

安全技术说明书

页: 1/10
扬子石化—巴斯夫有限责任公司 安全技术说明书
日期 / 修订: 20. 03. 2010 版本: 1.1
产品: 甲苯 99.8%
Product: Toluene 99.8%
(30266020/SDS_CN_CN/ZH)
印刷日期 02.11.2010

1. 物质/制剂及公司识别

甲苯 99.8%
Toluene 99.8%

公司:
扬子石化—巴斯夫有限责任公司
江苏省南京市六合区新华东路2号
邮政编码 210040
电话: +86 25 8775-6769
传真号: +86 25 8086-9078
E-mail地址: linqq@basf-ypc.com.cn

Company:
BASF-YPC Company Limited
Luh District, Nanjing, Jiangsu
Postal Code: 210040, CHINA
Telephone: +86 25 8775-6769
Telefax number: +86 25 8086-9078
E-mail address: linqq@basf-ypc.com.cn

紧急情况资料:
扬子石化—巴斯夫有限责任公司紧急响应中心
(中国, 南京)
电话: +86 25 8086-2400
传真号: +86 25 8086-9077

Emergency information:
BVC EPC (China, Nanjing)
Telephone: +86 25 8086-2400
Telefax number: +86 25 8086-9077

2. 危险性识别

纯物质和混合物的分类:
吸入危害: 分类 1
易燃液体: 分类 2
皮肤腐蚀/刺激: 分类 2
对生殖有毒性: 分类 2 (胎儿)
特异性靶器官系统毒性~一次接触: 分类 3 (蒸汽可能会导致哮喘及阻塞.)
STOT重复暴露: 分类 2

活性药物的健康危害识别

本文件主要起草人：彭国强、程娟娟、贺禄华、胡从达、应晓宁、吕兴、徐文嘉、张佳维、张前雯、汤蒙菲、沈建云、陶立忠、李海霞、祖莹。

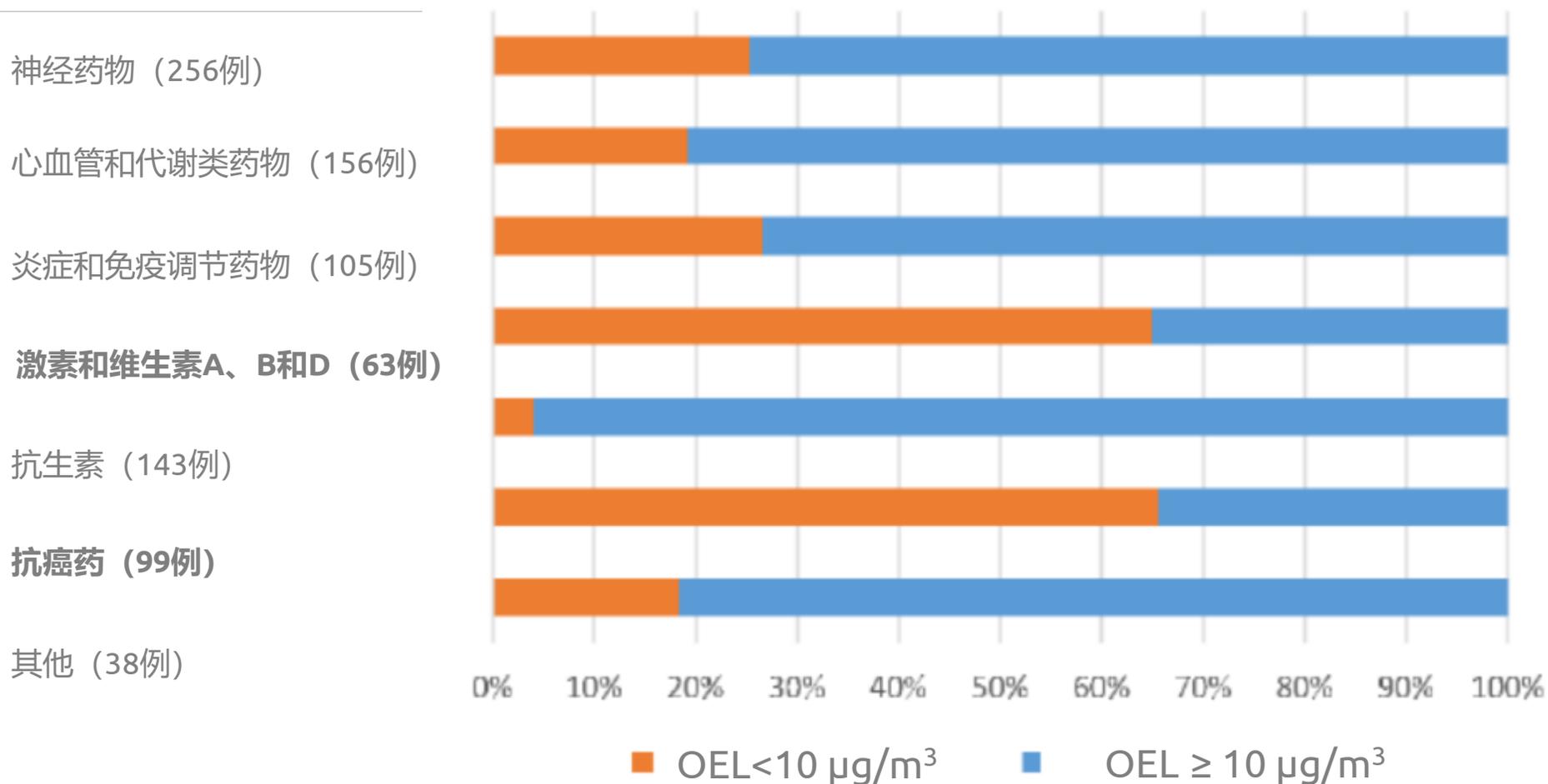
- 对于活性药物，可参照《制药行业高活药物风险管控技术规范》第4章和表1进行评估；
- 仿制药通常都能找到可靠的SDS和/或毒理学数据；
- 如果没有毒理学背景人员或足够的毒理学信息，建议咨询有毒理学资质人员（如DABT、ERT）

$$Rf - OEL = \frac{NOAEL \times BW}{UF_{(n)} \times MF \times V}$$

表 1 依据OEL值和/或健康危害识别数据的危害特征（OEB）分级

危害特征	OEB1	OEB2	OEB3	OEB4	OEB5
NO-OEL 范围 (µg/m³)	≥1000	≥100~<1000	≥10~<100	≥1~<10	<1
或取下列最严重属性分类					
急性效应(大鼠经口 LD50)	轻微 (H303,H313, H333,类别 5)	中等 (H302, H312, H332, 类别 4)	中等/严重 (H301, H311, H331, 类别 3)	严重 (H300, H310, H330, 类别 2)	非常严重 (H300, H310, H330, 类别 1)
一次或反复接触的特异性靶器官毒性	轻微 (H336, 类别 3)	中等 (H335,类别 3; H373,类别 2)	中等 (H371,类别 2)	严重 (H372,类别 1)	非常严重 (H370, 类别 1)
呼吸道或皮肤致敏性	--	轻度致敏 (H317, 类别 1B; H335, 类别 3)	中度致敏 (H334, 类别 1B; H317, 类别 1或 1A)	高度致敏 (H334, 类别 1或 1A)	--
致癌性	--	--	--	人类和/或动物数据怀疑致癌 (H351, 类别 2)	人类和/或动物数据可能致癌 (H350, 类别 1, 1A 或 1B)
体细胞和生殖细胞遗传毒性	--	--	--	可能或仅体外实验数据 (H341,类别 2)	体外/体内实验数据或临床数据确认(H340, 类别 1, 1A 或 1B)
生殖和/或发育毒性	--	--	怀疑(H361, 类别 2)	确认(H360, 类别 1B)	确认(H360, 类别 1, 1A)
预计活性药物成分日剂量 (mg/day)	≥500	≥50, ≤500	≥5, ≤50	≥0.5, ≤5	≤0.5
<p>说明:</p> <ol style="list-style-type: none"> 在毒理数据充足的情况下, 优先使用有经验的专业人员根据毒理数据计算得到的 OEL 数据来进行危害特征 (OEB) 分级。 如果可以直接或间接得到 OEL 数据, 相关人员需要对 OEL 数据来源的可靠性进行评估。 如暂时无法计算和收集到 OEL 数据, 相关人员可根据健康危害识别数据进行 OEB 分级, 最终的 OEB 等级由健康危害识别最严格等级确定。 在有经验的专业人员参与的情况下, 可根据活性药物成分的实际健康危害特征对 OEB 等级进行调整。 如缺乏 OEL 和健康危害识别数据, 在条件许可的情况下, 建议对目标活性药物成分进行遗传毒性筛选, 方法包括计算机预测或鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验 (Ames 或 Mini-Ames 试验), 如筛选结果为阴性, 则该活性药物成分默认为 OEB3; 如提示有效突变结构警示或 Ames 或 Mini-Ames 试验结果提示阳性, 则该活性药物成分默认为 OEB4, 此种情况下, 建议再进行体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验, 如果 2 项结果均为阳性, 则该活性药物成分应判定为 OEB5。 如缺乏 OEL 和健康危害识别数据, 也无法进行遗传毒性筛选或计算机预测的情况下, 有经验的专业人员可使用预测毒理学的方法 (如交叉参照 (类似化合物结构)、毒理学关注阈值 (TTC)、定量构效关系 (QSAR) 软件、有害结局途径 (AOP) 和毒作用模式 (MOA) 等) 进行 OEB 分级。 如缺乏健康危害识别数据, 也未经过有经验的专业人员评估, 则该活性药物成分默认为 OEB4, 后续应收集更多可靠数据后重新进行 OEB 分级。 OEB 判定全过程应有书面记录, 并妥善保存。 GHIS 健康危害分级通过查询毒理学数据库或者物料 SDS 获取。 					

其他识别方法 - 目标疾病 (续)



研究人员评估了860个诺华的药物，包括专利药和仿制药，都属于小分子。生物药，原料和中间体不包括在评估中。药物分类如右图：

上图摘自《Disease area and mode of action as criteria to assign a default occupational exposure limit》

其他识别方法 – 类似药物或作用机制

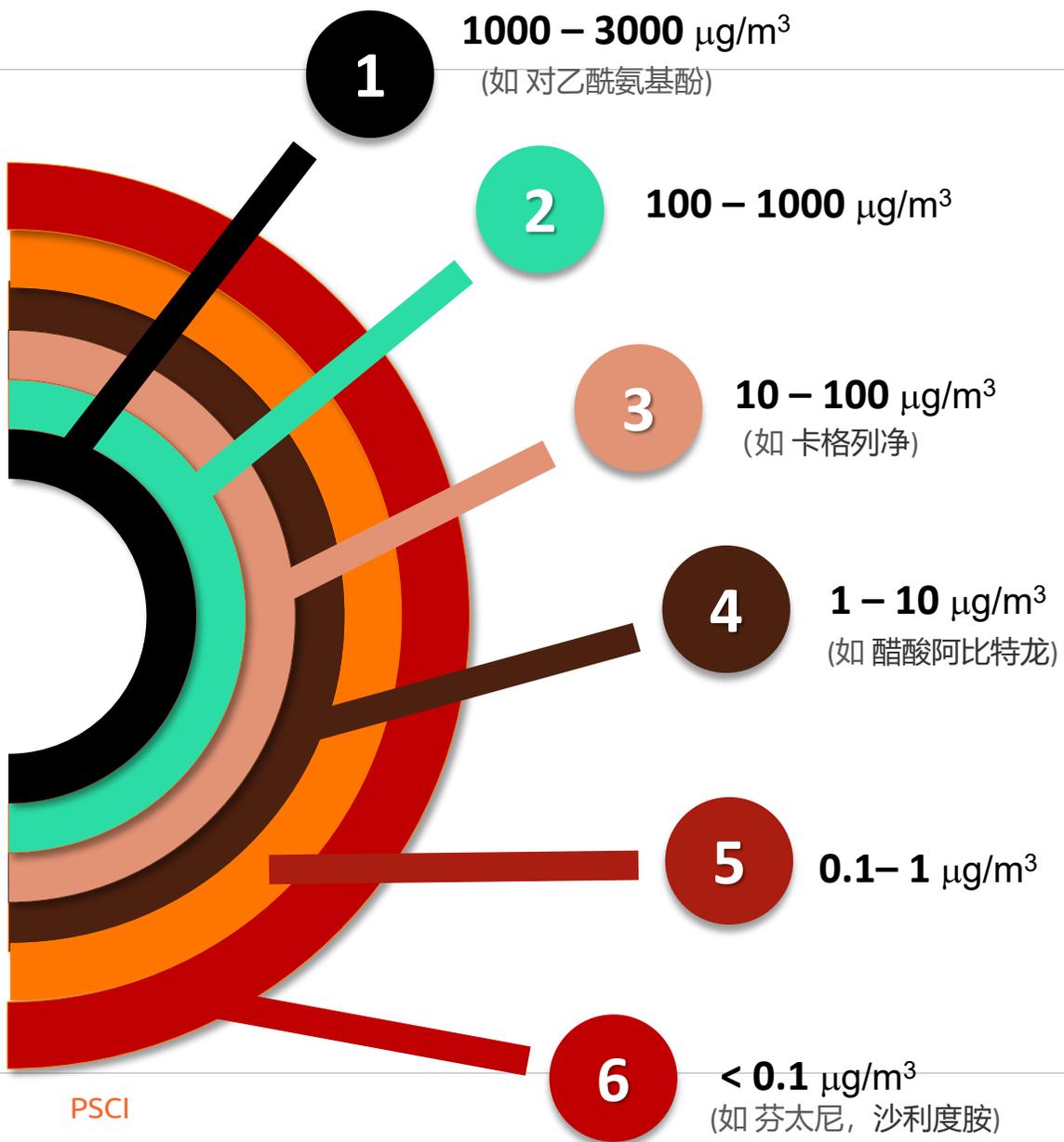
- 尝试寻找类似的药物
 - 相似的结构
 - ✓ 缬更昔洛韦和更昔洛韦的区别仅在于缬氨酸组
 - ✓ 有些药物可能是彼此的前药
 - 类似的活动或作用机制
 - ✓ 影响微管形成的化合物，例如紫杉烷
 - ✓ 血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂
 - ✓ HMG- CoA还原酶抑制剂（他汀类）
- 最后的办法

如果信息不足–可以“默认”为特定类别，通常为OEB3或OEB4，需要基于基因毒性结果

- 单独的Ames阳性试验 ≠ 致癌物
- 单独的阴性Ames测试 ≠ 非致癌物

健康危害等级 (OEB) 和对应的职业接触限值 (OEL) 范围

基于健康危害或基于风险的控制措施



基于健康危害
(OEB或OEL)

或者

基于风险评估
(健康危害结合
数量、扬尘性和操作时间.)

局部吸风

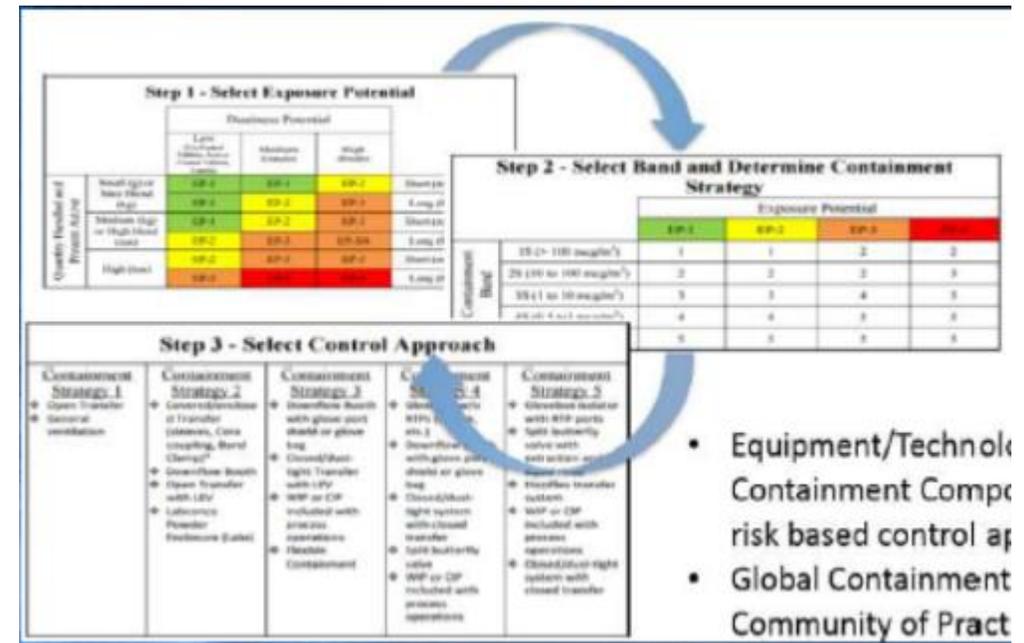
通风橱

通风称量罩

隔离器

风险矩阵和控制策略

- 收集健康风险识别结果 (OEL/OEB)
- 收集操作信息 (如操作数量、物理特性、操作时间、扬尘性或挥发性等)
- “定义” 或 “计算” 潜在风险
- 根据控制策略确定不同的控制措施
- 可以是半定量或定性



信息的来源可靠性?
是否已核实?

风险矩阵和控制策略举例 (一级密闭)

- 一级密闭等级的选择：
 - 包括使用场景和危害等级
 - 使用场景包括三个参数：
 - 使用量、扬尘性和操作时间
 - 结合危害等级
 - (常见的为OEB1-5)
 - 确定一级密闭策略 (PCS)

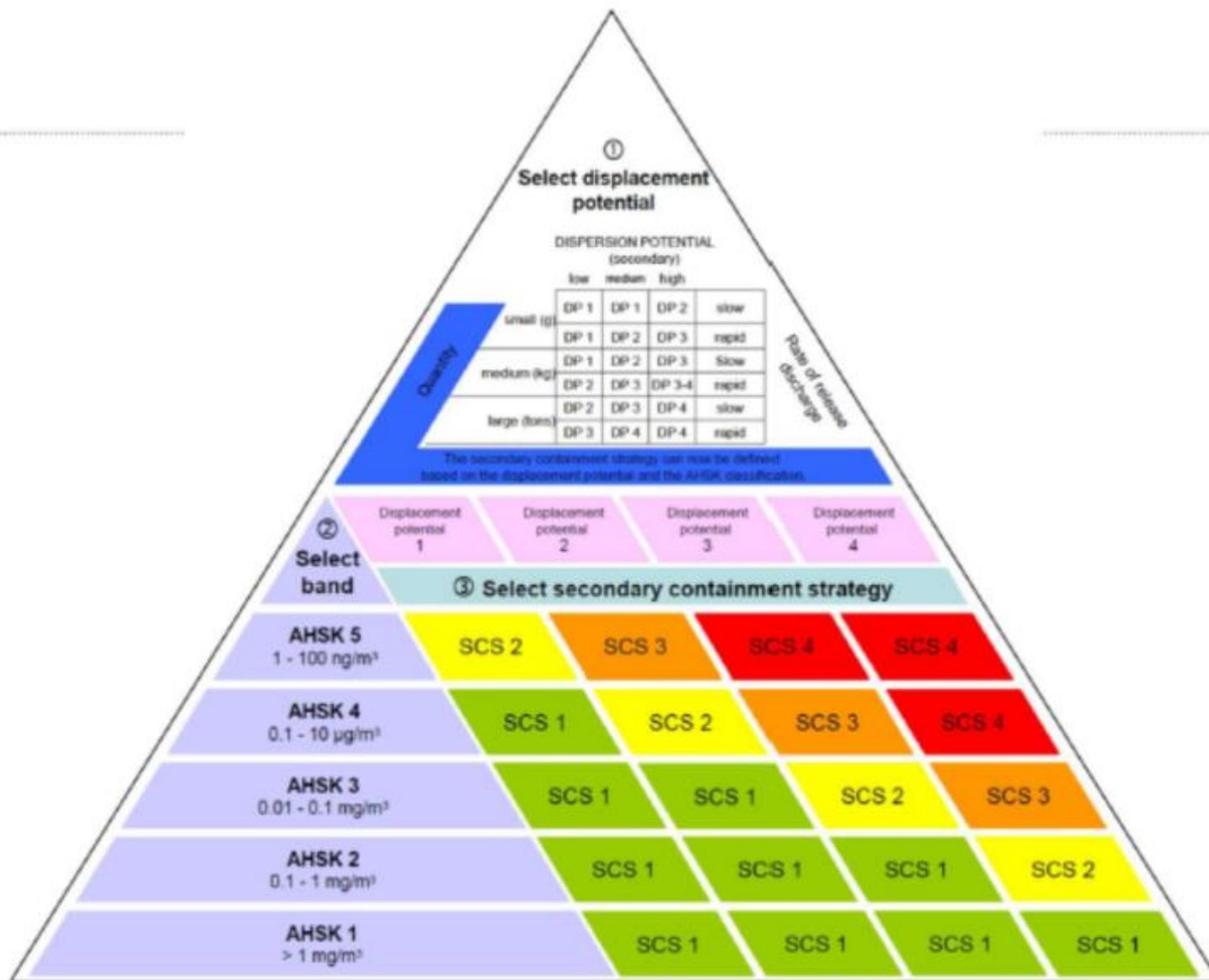
来自于Lonza公司



风险矩阵和控制策略举例 (二级密闭)

- 二级密闭等级的选择：
 - 包括使用场景EP和危害等级AHSK
 - 使用场景DP包括三个参数：
- 使用量、扬尘性和释放速率
 - 结合危害等级AHSK
- (常见的为OEB1-5)
- 确定二级密闭策略 (SCS)

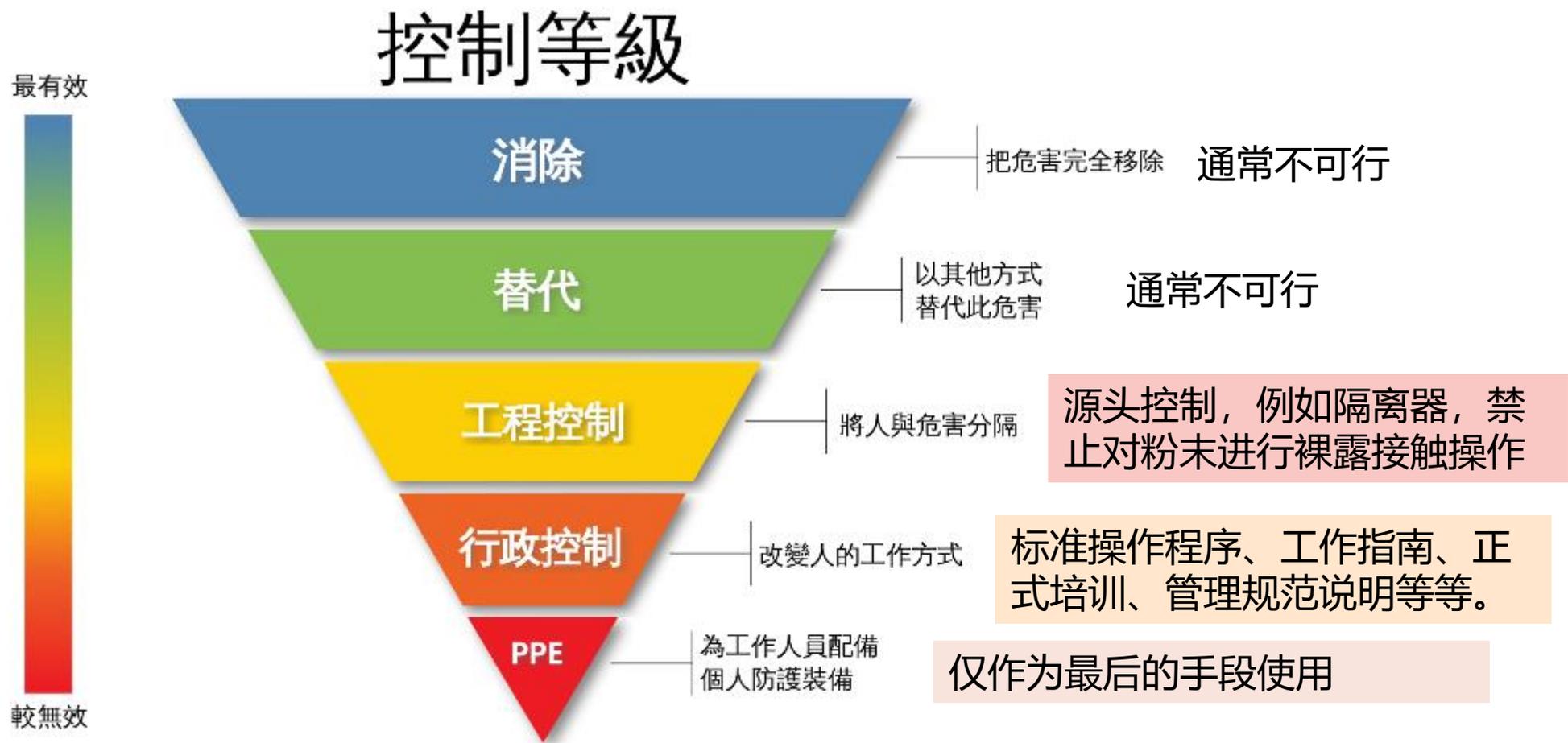
来自于Lonza公司



Control Strategy

常见控制策略与技术手段

控制策略层级



控制策略原则

- 尽可能留有密闭的选项
- 一个工艺步骤密闭转移到另一个工艺
- 风险评估结果为高风险活动全密闭措施
- 低风险活动的控制（非全密闭）措施
- 易于清洁和维护
- 实验室有其单独的特点



Containment-Handbuch
1. Auflage 2015



ISPE D/A/CH Affiliate:
Containment Manual
(English Translation)



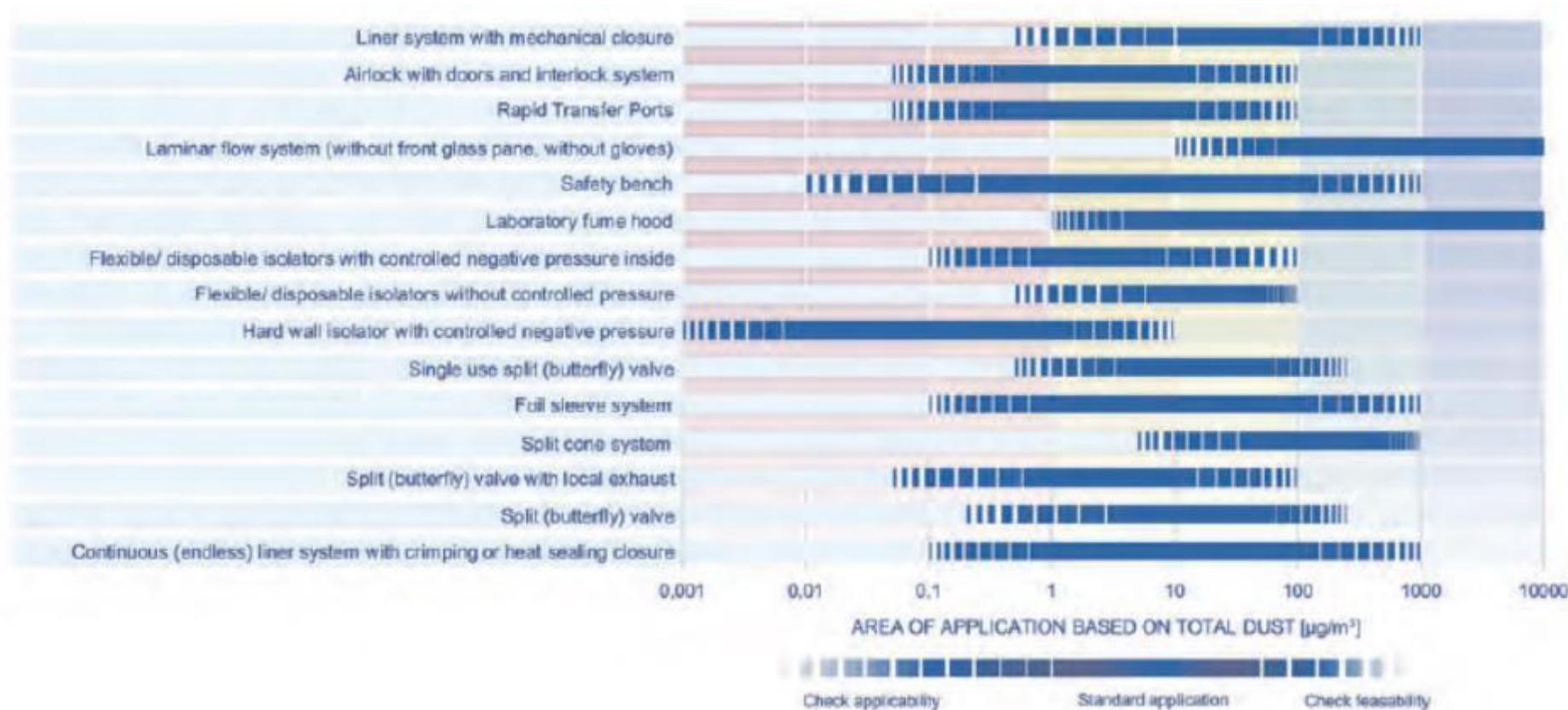
Containment-Handbuch
2. Auflage 2021



GOOD PRACTICE GUIDE:
Containment for
Potent Compounds



ISPE密闭指南 - 一级密闭举例



图摘自 ISPE Containment for Potent Compounds

一级密闭设备的效果验证 (SMEPAC)



GOOD PRACTICE GUIDE:

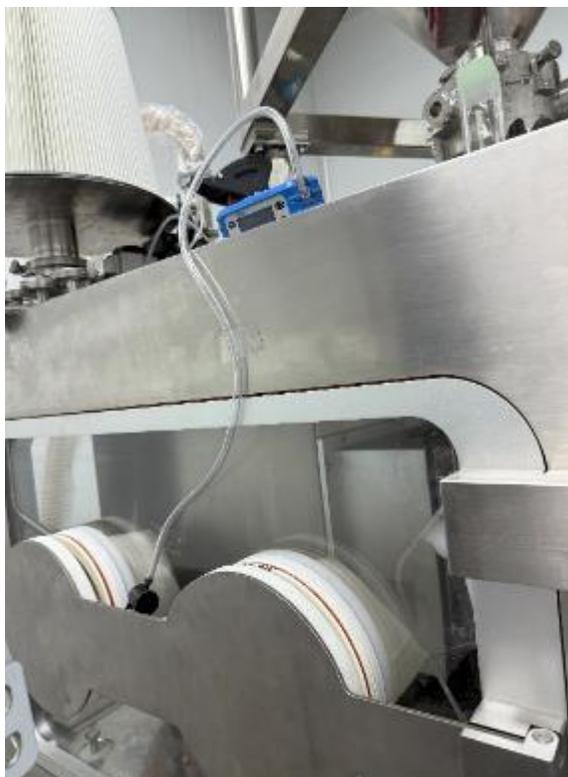
SMEPAC

Standardized Methodology for the Evaluation of Pharmaceutical Airborne Particle Emissions from Containment Systems

Third Edition



活性药物或替代物空气浓度将与密闭性能目标值 (CPT) 比较
需要AIHA实验室和有能力的采样人员

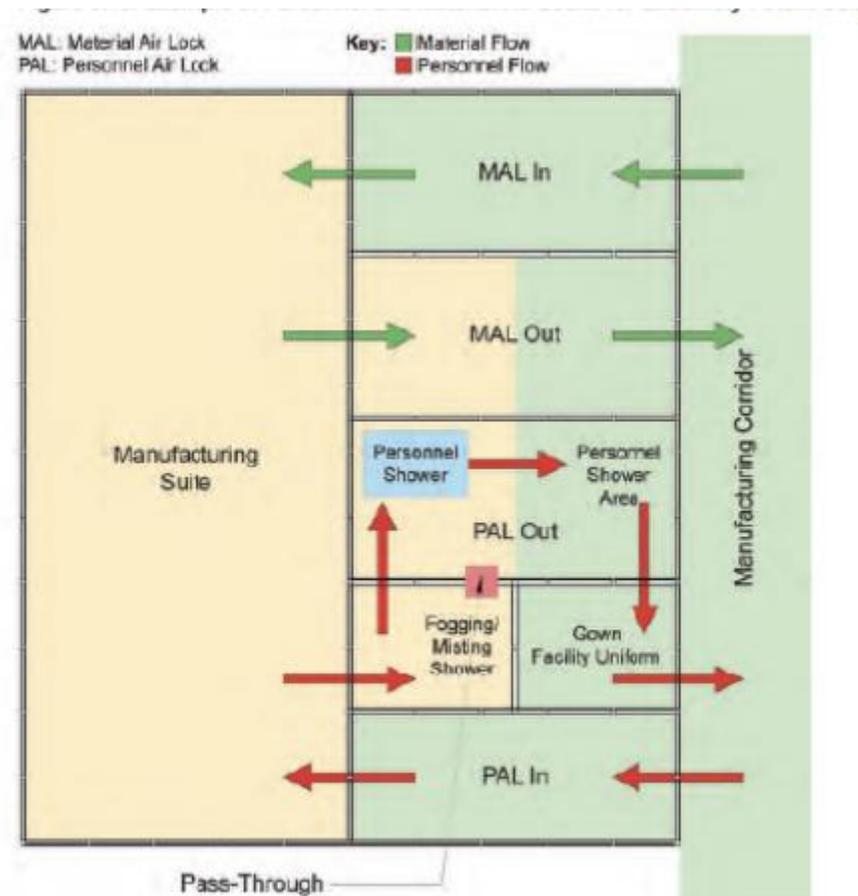
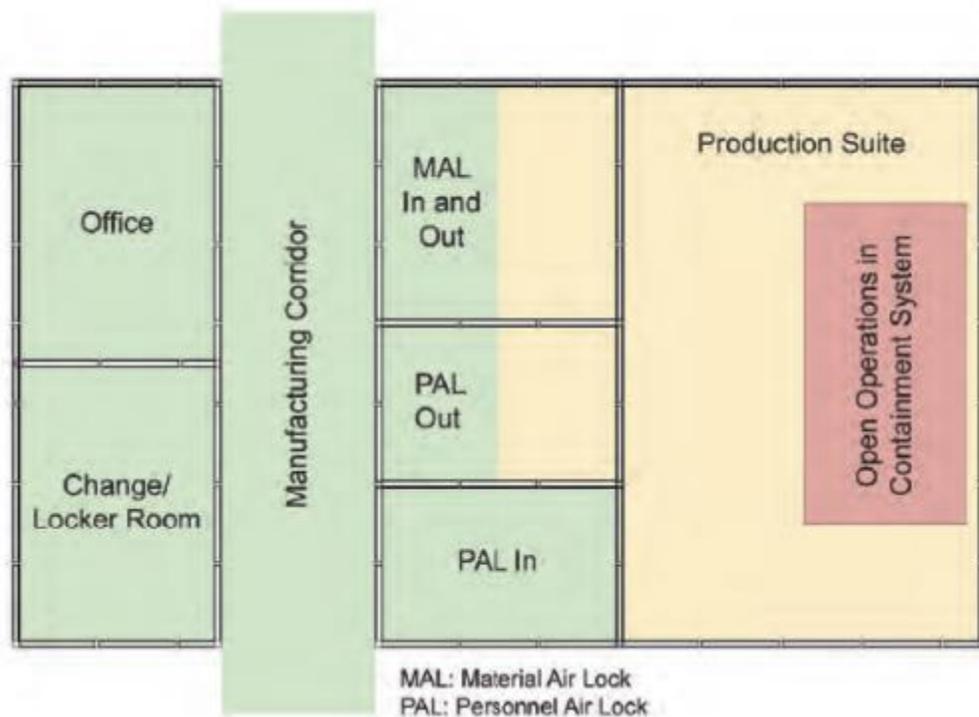


空气取样 (来自于现场照片)



擦拭取样 (来自于现场照片)

ISPE密闭指南 - 二级密闭举例



图摘自 ISPE Containment for Potent Compounds

首先需要知道的PPE背景信息

- 个人防护装备是保护穿戴者的重要屏障使之远离危险——但仅仅穿着PPE并不能保证保护的有效性；
- 穿脱PPE遵循正确的程序对确保穿着者的健康和安全非常重要；
- 大多数污染是在不恰当脱除PPE时发生；
- 防护服和其他PPE的表面会与穿戴者的皮肤、粘膜和呼吸道造成交叉污染
- PPE还可将污染物从污染区扩散至其他相对洁净的区域
- 最后一道防线

选择PPE类型的依据 – 风险评估

选择合适的PPE，需要首先完成风险评估。风险评估中，需要考虑以下参数：

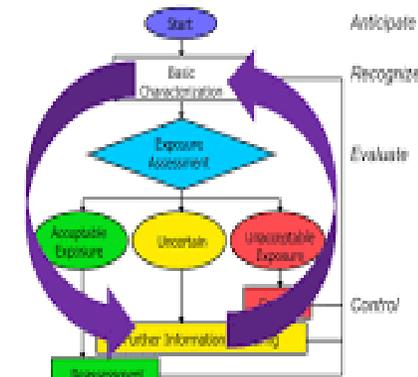
- **化学品或活性药物成分的毒性**
 - OEL/OEB/PDE/ADE，健康危害信息
 - 附加说明（皮肤、呼吸道或皮肤致敏物）
- **接触的可能性：直接接触、偶然接触**
 - 处理的API数量
 - 处理的API浓度
- **得到风险评估结果：**
 - 确定每种操作的吸入水平的定性风险

还需要听取来自操作员和其他使用PPE的人员的反馈

EHS部门或其他部门必须对涉及活性药物成分的特定操作确定合适的PPE。

当不清楚某项操作适合何种PPE时，绝不要开始使用活性药物成分的操作!!

AIHA Exposure Assessment Strategy



Rameshvaran et al. (2011) Journal of Occupational & Environmental Hygiene, 8(7):688

活性药物选择PPE举例 (一部分要求)

EXPOSURE CONTROL 曝光控制 PRACTICES 实践	OEB 1 OEB 1 (>1000 ug/m3) (> 1000ug/m3)	OEB 2 OEB 2 (100-1000 ug/m3) (每立方米 100 至 1000 微克)	OEB 3 OEB 3 (10-100 ug/m3) (10-100ug/m3)	OEB 4 OEB 4 (1-10 ug/m3) (1-10 微克/立方米)	OEB 5 OEB 5 (<1 ug/m3) (< 1 ug/m3)
PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT 个人防护装备					
Personal Protective Equipment (level subject to exposure assessment) 个人防护装备(接触水 平评估)					
1. PPE selection - Assessment 1. 个人防护用品选择- 评估	Appropriate PPE based on initial exposure assessment. 根据初步接触评估选择 合适的个人防护用品。	Appropriate PPE based on initial exposure assessment & industrial hygiene monitoring data, for routine tasks. 根据初始暴露评估和工 业卫生监测数据选择合 适的个人防护用品，用 于日常工作。	Appropriate PPE based on initial exposure assessment & industrial hygiene monitoring data, for routine tasks. 根据初始暴露评估和工 业卫生监测数据选择合 适的个人防护用品，用 于日常工作。	Appropriate PPE based on initial exposure assessment & industrial hygiene monitoring data, for routine tasks. 根据初始暴露评估和工 业卫生监测数据选择合 适的个人防护用品，用 于日常工作。	Appropriate PPE based on initial exposure assessment & industrial hygiene monitoring data, for routine tasks. 根据初始暴露评估和工 业卫生监测数据选择合 适的个人防护用品，用 于日常工作。
2. Basic PPE 基本个人防护用品	Lab coat, coverall or work uniform required. Consider using dedicated work clothing. Dedicated work clothing should be removed at end of shift and not	Lab coat, coverall or work uniform required. Consider using dedicated work clothing. Dedicated work clothing should be removed at end of shift and not	Lab coat, coverall or work uniform required. Consider using dedicated work clothing. Dedicated work clothing should be removed at end of shift and not	Lab coat, coverall or work uniform required. Consider using dedicated work clothing. Dedicated work clothing should be removed at end of shift and not	Lab coat, coverall or work uniform required. Consider using dedicated work clothing. Dedicated work clothing should be removed at end of shift and not

选择PPE类型还需要了解的信息

作为风险评估的一部分，还应该对工作场所进行检查，以便在选择PPE时考虑环境(高温，是否有供气口，房间的设置)和操作(可行性)。

当化学品或活性药物成分有经皮吸收 (Skin、DSEN) 或腐蚀性标记时，应采取额外的预防措施，以避免该活性药物成分与皮肤接触。

双层手套作为额外的手部保护和方便安全脱除是一个很好的工作实践。

可能需要考虑GMP要求，例如GMP洁净环境要求。个人防护用品上的颗粒物可能会污染产品。

最新PPE相关标准

GB18664-2025 呼吸防护装备的选择、使用和维护

GB 20097-2025 防护服装 通用技术规范

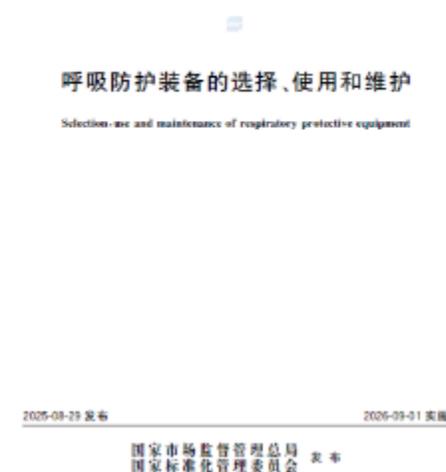
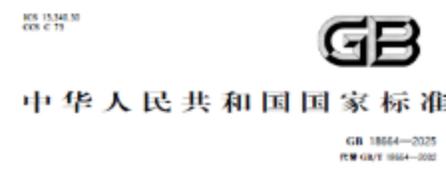
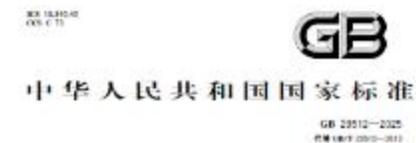
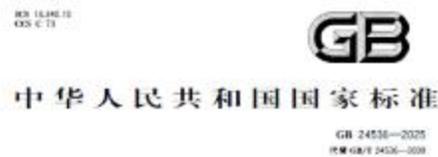
GB24536-2025 防护服装 化学防护服的选择、使用和维护

GB24539-2025 防护服装 化学防护服

GB29512-2025 手部防护装备的选择、使用和维护

GB 2626-2019 呼吸防护用品 自吸过滤式防颗粒物呼吸器

GB 2890-2022 呼吸防护 自吸过滤式防毒面具



呼吸器的指定防护因数

表 2 呼吸防护装备的 APF

呼吸防护装备类型	面罩类型	正压式呼吸防护装备	负压式呼吸防护装备
自吸过滤式	半面罩 ^a	不适用	10
	全面罩		100
动力送风过滤式	半面罩	50	不适用
	全面罩	1 000	
	开放型面罩	25	
	送气头罩	200/1 000 ^b	
供气式 (长管呼吸器)	半面罩	50	10
	全面罩	1 000	100
	开放型面罩	25	不适用
	送气头罩	200/1 000 ^b	
携气式	半面罩	不适用	10
	全面罩	>1 000	100

呼吸器适合性检验 (GB 18664-2025)

4.4.1 头面部特征

选用密合型面罩时,应遵循以下基本要求。

- a) 应进行呼吸器适合性检验,以帮助作业人员选择适合的面罩。适合性检验方法见附录 H;适合性检验应在首次使用或者更换不同型号或号型的面罩时进行;适合性检验应至少每年进行一次,或在作业人员面部特征发生容易影响面罩密合的变化时重新进行。



定性



定量

表 M.3 劳动者呼吸器适合性检验记录表

用人单位名称:	劳动者姓名:	工号:		
检验方法: <input type="checkbox"/> 定性 <input type="checkbox"/> 定量	检验设备名称及型号:			
检验的呼吸器品牌和型号:				
适合性检验结果为通过的呼吸器型号:				
适合性检验结果为不通过的呼吸器型号:				
适合性检验结果记录				
步骤	测试的呼吸器型号和测试结果			
正常呼吸				
深呼吸				
左右转头				
抬头和低头				
大声说话				
弯腰				
正常呼吸				
综合评定结论				
注: 测试结果可用“通过”或“不通过”显示。				
测试人:	受试人:	测试日期:		

表 M.4 用人单位呼吸器适合性检验报告表

用人单位名称:		测试日期:			
总测试人数:	测试人员:	复核人员:			
测试单位:	检验方法: <input type="checkbox"/> 定性 <input type="checkbox"/> 定量	检验设备名称及型号:			
呼吸器适合性检验结果汇总					
序号	部门	岗位	员工姓名	适用呼吸器型号	不适用呼吸器型号

呼吸器适合性检验相关资源

口罩及面罩适合性检验标准 / 适合性检验工具(定性)



中国国家标准 GB/T-18664-2002《呼吸防护用品选择、使用与维护》中建议：“在选择一种新的呼吸防护用品时应对每个使用者进行适合性检验。对正在使用的呼吸防护用品建议定期进行适合性检验。”目的是检查使用者面部与某种型号呼吸防护用品面罩之间的密合性，以确保呼吸防护用品的使用者能够获得对有害环境的有效防护。”
美国职业安全卫生管理局 - OSHA 同样有口罩及面罩适合性检验的要求（强制性要求）。



FT30定性适合性检验工具
快速、简单、可靠的方法来完成您对员工的口罩及面罩的适合性检验。
在美国获得OSHA的认可



FT31敏感性测试液（香味）
• 6瓶/箱



FT11敏感性测试液（甜味）
• 6瓶/箱



FT32适合性测试液（香味）
• 6瓶/箱



FT12适合性测试液（甜味）
• 6瓶/箱

3M™呼吸器定性适合性检验套装



1 设置

当充分了解空气中的污染物信息之后，3MTM 选择及使用寿命估算软件就可
案。之后，您还可以制定有效的气体/蒸气滤毒盒更换周期表，以保护您的

选择您想要查阅的结果

1 根据我的污染物，选择呼吸器、滤毒盒和滤棉。

2 估算气体/蒸气滤毒盒的使用寿命

3M™呼吸器选择及使用寿命估算软件 - <https://sls.3m.com/>

穿脱PPE的关键点！！



确定风险

- 化学品和其他风险类型
- 暴露的持续时间和强度
- 防护暴露元素所需的防护等级
- 帮助识别PPE解决方案的在线工具



选择正确的大小

- 不正确的尺寸会导致安全问题
 - 太大：可能会卡在周围的设备
 - 太小：撕裂或严重限制活动能力



接受训练

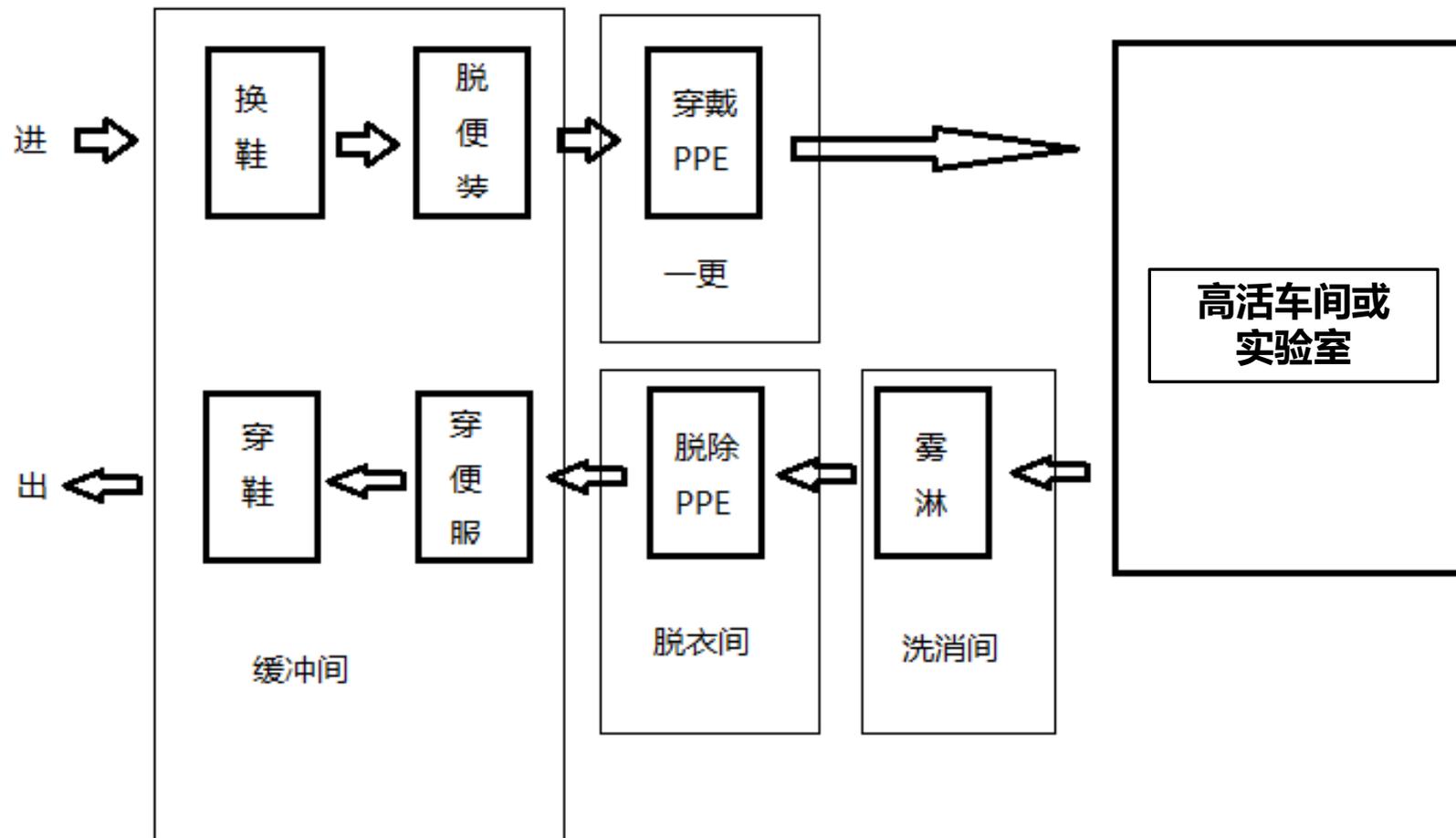
- 提供…演示…文档
- 许多PPE制造商提供现场培训和其他资源，教您如何正确穿脱以避免交叉污染。



正确地穿脱

- 正确的穿脱PPE需要知道如何正确安全地将PPE组合在一起，并在不传播污染的情况下将PPE移除。

穿脱PPE的区域示意图



穿PPE的顺序

- 更衣应在无污染的更衣室内进行；
- 应将可能妨碍工作的物品从口袋中取出，放在安全的环境中。

1



进入更衣区，选择合适尺寸和类型的PPE

2



穿上工作服和鞋子

3



拉过手臂和肩膀，拉到胸部

4



戴上呼吸保护装置

5



关闭拉链和襟翼

6



戴上手套

7



用胶带封住袖口

摘自DuPont Personal Protection Pharma Forum –
Proper Donning & Doffing of PPE in HPAPI Environments

在脱除PPE之前，应先进行洗消

1. 雾淋；
2. 手持式喷雾瓶和湿巾；
3. 真空吸尘器



注意，有些程序可能需要同事的支持

脱PPE的顺序

- 防护服应在场地限定的区域内脱掉。
- 拆除的任何保护性物品应按照当地现场程序进行处置

1



脱下胶带和外层手套，将防护服脱到腰部

2



将头套脱除，将头套内衬取出

3



使用内层手套从背后拉住袖口，将袖口脱出

4



将防护服慢慢卷下

5



脱除长筒鞋/短筒鞋

6



脱去呼吸器，最后是内层手套

摘自DuPont Personal Protection Pharma Forum –
Proper Donning & Doffing of PPE in HPAPI Environments

PPE的储存要求

1. 储存空间可能很简单（例如拉链锁或可密封袋），并且其不需要固定（例如，安全眼镜盒、一次性手套盒）。
2. 储存应足以保护PPE免受污染、丢失、损坏、潮湿或阳光照射。适当的储存通常需要干燥和清洁的地方，不受极端温度的影响。
3. 如果PPE在使用过程中可能受到污染，则应将其与普通衣物分开存放。
4. 由于存在污染风险，请勿在不使用时将PPE暴露在工作环境中；
5. 储存在易于拿取的储存容器中；
6. 将所有可重复使用的PPE储存在不会受到物理或化学损害的区域；
7. 将PPE储存在原包装，并标注有效期。

PPE储存举例

手套：储存在清洁、阴凉、干燥的地方，远离高温。储存时打开的盒子应与荧光灯隔离。固定在墙上是良好的实践；

防尘服：储存在清洁干燥的环境中，远离化学品。

呼吸器：一次性面罩或带过滤器的半面罩应储存在干燥清洁的袋/盒或气密容器中，防止有害污染物、潮湿、高温、寒冷、阳光和腐蚀性物质。

其他关注点

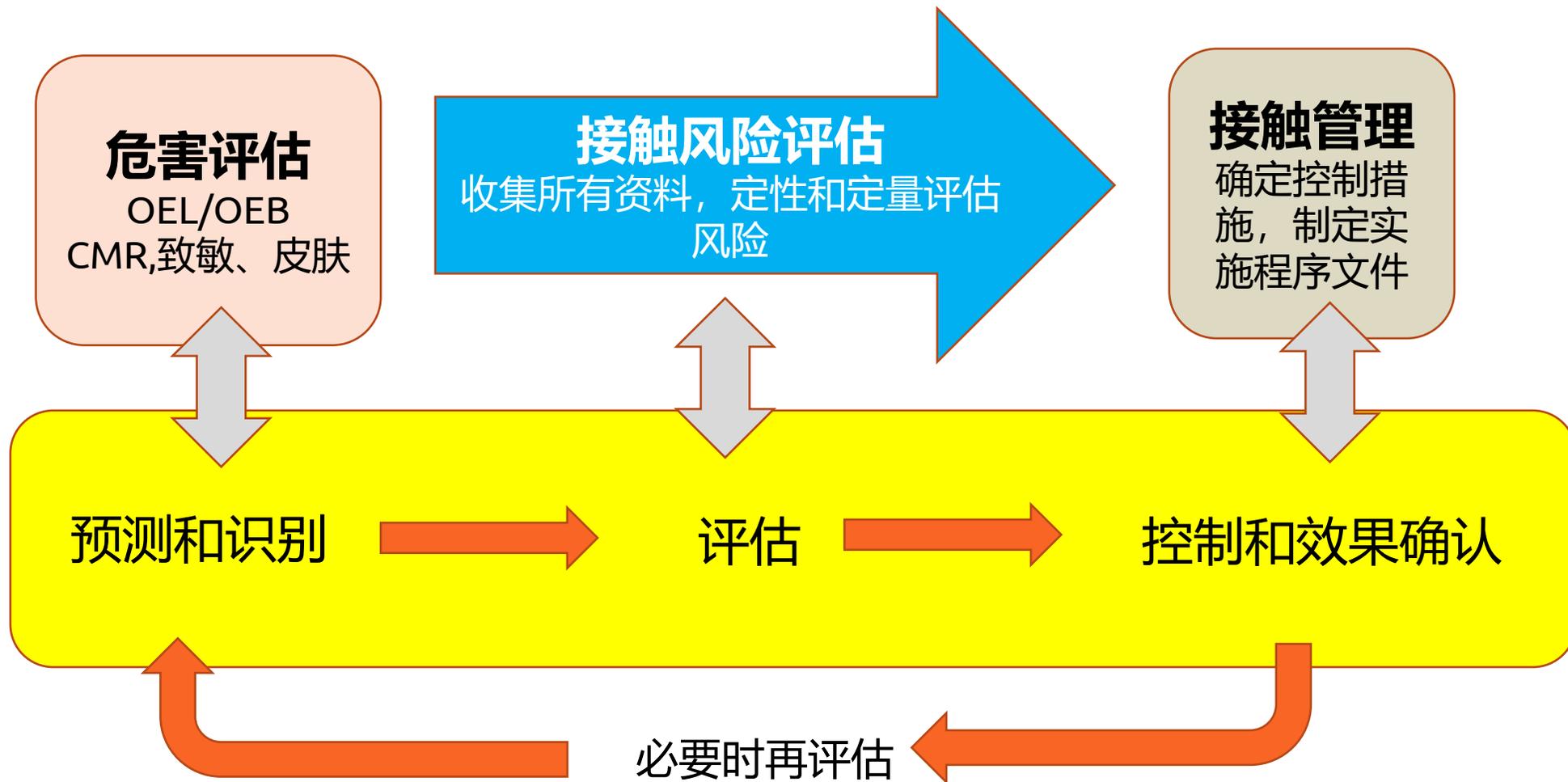
应急处置

1. 设备间设置应急喷淋洗眼;
2. 设备间配备泄漏处置设施 (spill kit) , 有合适灭活方法的应配备灭活液;
3. 设备间设置负压吸尘 (排入排风系统, OEB5车间应设置袋进袋出过滤器) , 或使用移动式吸尘器 (配HEPA) ;
4. 发生物料泄漏或应急处置后, 必须使用洗消设施;
5. 有应急通讯设施

设备清洗和废液灭活

1. 取得活性药物的允许每日接触量 (PDE) 和废水排放限值 (PNEC) ;
2. 在研发初期应同时对灭活方式进行研究确认。选择快速灭活方式时, 参考高活药物的稳定性数据;
3. 建立设备清洗方法,
4. 对设备表面残留验证与表面取样, 确保残留量符合风险评估的要求;
5. 废水在车间进行灭活处理后进入污水处理系统;
6. 灭活液应经过毒性中和或稀释后再排放, 最好厂区排口的活性药物浓度满足PNEC

职业卫生全过程管理示意图



总结

- 现场可能接触到各类重点化学品和活性甚至高活性药物；
- 高风险活动需要采取高等级的密闭隔离措施；
- 要做到科学、系统且数据驱动。不要让“情感因素”占据主导地位
- 做好设计，安全来源于设计
- 尽量获知业务的收益，才能长期顺利开展相关工作
- 事故的代价要比安全成本高得多
- 在项目规划、设计和实施过程中纳入职业健康与安全的预算
- **重点化学品和高活性药物的安全操作需要各个部门共同参与才能闭环，EHS应该是总协调人的角色**

提问环节 Q&A

1. 安全操作重点化学品或活性药物的最重要的一步是什么？
2. 确认化学品或活性药物的健康危害/毒性有哪些方法？
3. 好的控制策略能达到什么结果，其特征是什么？
4. 什么时候需要进行呼吸器适合性检验？
5. 你工厂在安全操作重点化学品或活性药物过程中遇到过什么实际困难？

