PSCI PHARMACEUTICAL SUPPLY CHAIN INITIATIVE
Building responsible supply chains

2026 PSCI China Supplier Conference
PSCI 中国供应商大会（深圳）

β-内酰胺类抗生素与激素的皮肤与呼吸致敏风险管理

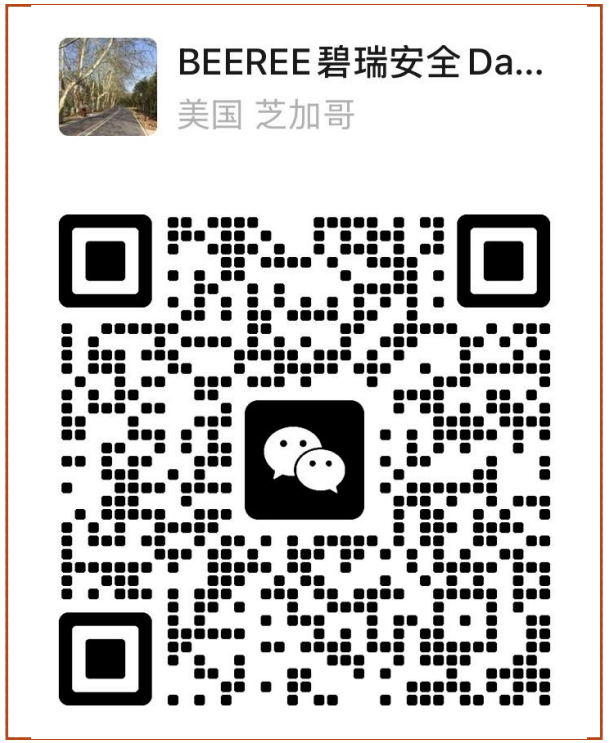
Dermal & Respiratory Sensitization Risk Management — Beta-Lactams & Hormones

吕华军 |PhD, CIH, CSP | 咨询总监 | 碧瑞安全技术(杭州)有限公司
David Lu| |PhD, CIH, CSP | BEEREE Safety Technologies (Hangzhou) Co., Ltd.

嘉宾介绍 Speaker Bio

- 姓名：吕华军
- 职位： 咨询总监
- 公司： 碧瑞安全技术(杭州)有限公司
- 联系方式： 13634122839

- 背景：
  - 安全工程本科硕士
  - 职业卫生博士
  - 美国注册工业卫生师
  - 美国注册安全师
  - 带领咨询团队在全球40多个国家提供EHS咨询服务



议程 Agenda

工业卫生 A·R·E·C·C 五步法 · 总览

预见 Anticipation — 危害与致敏机制（暴露前）

识别 Recognition — 定位致敏物与暴露途径

评价 Evaluation — 暴露评估与暴露限值

控制 Control — 控制措施层级与专用设施

确认 Confirmation — 控制有效性确认

致敏物的定义

✳ **致敏物（也称过敏原）：是指能引起人体免疫系统产生异常免疫反应并导致过敏症状的特定物质**

1 诱导——形成致敏

群体层面 · 类似阈值

- 在首次 / 反复暴露时使免疫系统致敏；此时工人无症状
- 存在实际阈值——低于该剂量时不太可能发生致敏
- 更高的剂量与皮肤接触会提高致敏的概率

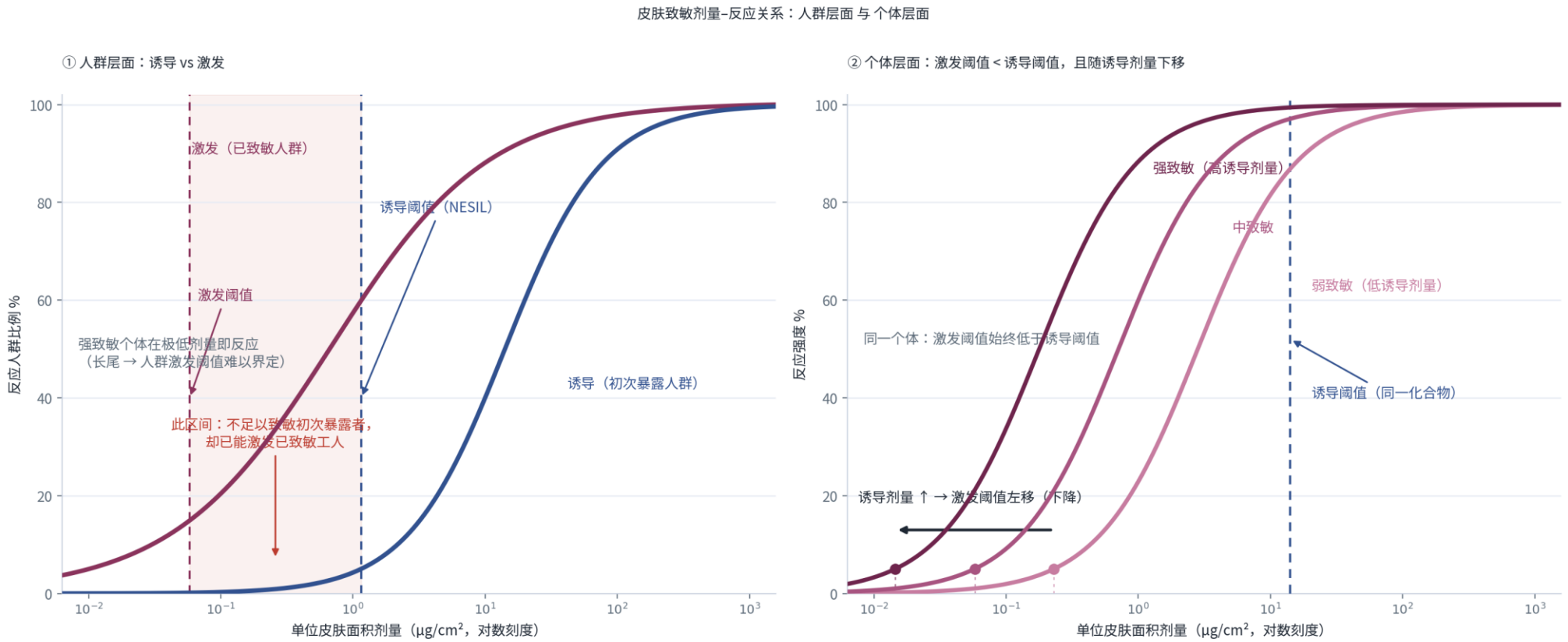
预防目标：使全体员工的暴露保持在诱导阈值以下。

2 激发——致敏后的反应

个体层面 · 缺乏阈值

- 已致敏工人日后再次暴露时的临床反应
- 在远低于诱导所需的剂量下即可触发
- 个体间差异极大——通常没有可靠的群体保护阈值
- 引发疾病：皮炎、哮喘，极端情况下为过敏性休克

皮肤致敏的剂量 - 反应：诱导 vs 激发（人群 与 个体）



示意图（非实测数据）· 关键指标为 μg/cm²；个体为阈值现象，人群呈 S 形分布

两个靶器官——两条途径

S 皮肤致敏

变应性接触性皮炎（ACD） · H317

- IV 型迟发型、T 细胞介导的超敏反应
- 机制表征清晰（AOP 40）→ 已验证的非动物试验组合
- 接触后 24–72 h 激发达到峰值

∩

R 呼吸道致敏

职业性哮喘与鼻炎 · H334（危险）

- 速发型（I 型 / IgE）和 / 或 T 细胞介导
- 机制了解较少；无已验证的预测试验
- 以高度预防原则管理——疾病可能永久存在

皮肤致敏机制

半抗原太小，单独不足以引发免疫原性——它们与皮肤蛋白发生共价结合。AOP 40 用四个关键事件描述诱导过程；前三个各对应一项已验证的 OECD 非动物试验（由 TG 497 整合），而 T 细胞增殖仍是该组合所预测的动物 LLNA 终点。

KE1

半抗原化（MIE）

亲电体与 Cys/Lys 残基共价结合 → 半抗原–蛋白复合物

TG 442C • DPRA / k-DPRA

→

KE2

角质形成细胞活化

Keap1–Nrf2–ARE 应激反应；介质（TNF-α、IL-1β）

TG 442D • KeratinoSens / LuSens

→

KE3

树突状细胞活化

树突状细胞成熟（CD86/CD54↑）并迁移至淋巴结

TG 442E • h-CLAT / U-SENS

→

KE4

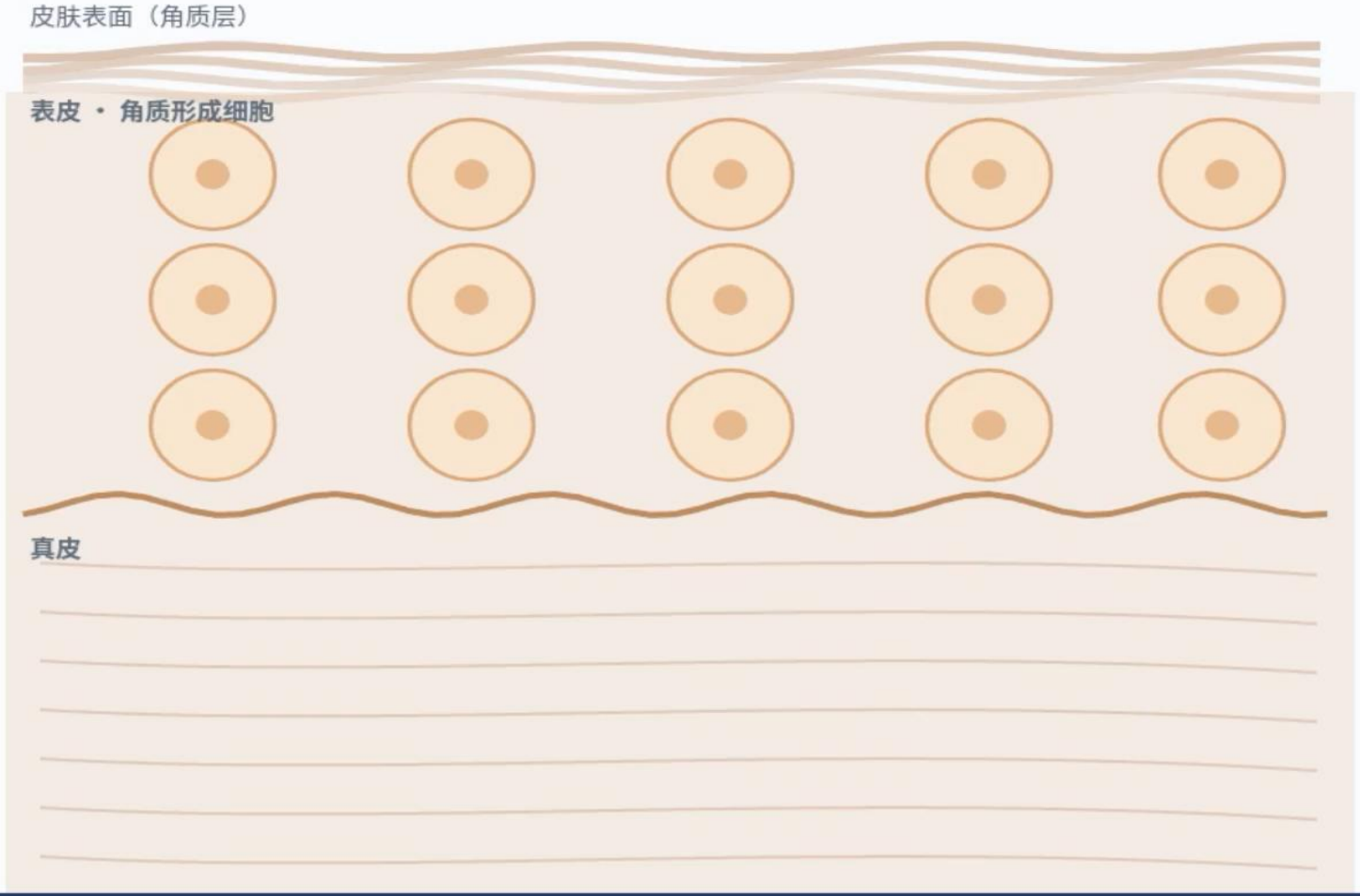
T 细胞增殖

MHC 呈递 → 变应原特异性 T 细胞增殖

无已验证的 NAM——LLNA（动物）

皮肤致敏 · AOP 40 诱导阶段

AOP 40 · 诱导



皮肤如何变得过敏：诱导阶段的四个关键步骤

呼吸道致敏机制

两条通路

- IgE 介导（I 型）：肥大细胞上的变应原特异性 IgE → 再次暴露发生交联 → 脱颗粒 → 支气管收缩
- 非 IgE / T 细胞（Th2）：可解释许多小分子量（LMW）化学致喘物，其血清学确证颇为困难

分子量可预测机制

小分子量（LMW，半抗原）：异氰酸酯、酸酐、β-内酰胺类、活性染料、铂盐——通常不依赖 IgE。
高分子量（HMW，蛋白质）：酶、乳胶、面粉、肽类激素——典型的 IgE 型；特异性 IgE 血清学有参考价值。

! 呼吸道方面的空白

- 无经 OECD 验证的试验——AOP 39 尚不成熟
- 危害识别依赖人体 / 流行病学数据、结构警示和交叉参照
- 无法可靠地筛除致敏物 → 默认采取强预防措施

GHS/CLP 危害分类

第 1 类 — 在数据允许时按效力细分

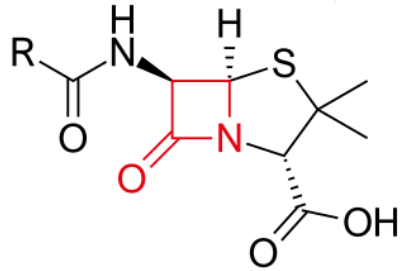
- 亚类 1A — 高效力 / 高发生率
- 亚类 1B — 低至中等效力 / 发生率
- 皮肤分界点：LLNA EC3 ≤ 2% ⇒ 1A；> 2% ⇒ 1B
- 呼吸道：仅定性 — 无经验证的效力阈值

1A

H317 皮肤 — “可能引起皮肤变态反应。” GHS07，信号词 “警告”。

H334 呼吸道 — “吸入可能引起过敏或哮喘症状……” GHS08，信号词 “危险”。

EUH208 补充 — “含[名称]。可能引起变态反应。” 用于标示低于分类临界值的致敏物。（异氰酸酯：EUH204。）



皮肤、呼吸道和全身途径上均为强致敏物

同一类药物的三种致病途径

- 皮肤接触引起的变应性接触性皮炎（ACD）（IV 型）
- 吸入粉尘引起的职业性哮喘 / 鼻炎（H334）
- IgE 介导的全身反应 — 微量暴露即可导致过敏性休克
- 低分子量（LMW）半抗原：通过活性 β-内酰胺环与蛋白结合

R1 交叉反应取决于 R1 侧链

由侧链相似性驱动，而非共有的 β-内酰胺环。具体的交叉反应配对：氨苄西林 ↔ 头孢氨苄 / 头孢克洛；阿莫西林 ↔ 头孢羟氨苄 / 头孢丙烯；头孢他啶 ↔ 氨曲南。现代青霉素→头孢菌素交叉反应约 1–2%（而非旧数据的 10%）。

需加以区分的五组 β-内酰胺类

1. **青霉素类 青霉素 G/V、阿莫西林、氨苄西林、哌拉西林**
2. **头孢菌素类 头孢唑林、头孢曲松、头孢吡肟（第 1–5 代）**
3. **碳青霉烯类 美罗培南、亚胺培南、厄他培南**
4. **培南类 法罗培南及相关品种**
5. **单环 β-内酰胺类 氨曲南 — 与青霉素类交叉反应最少**

对一组的致敏可诱发对另一组的反应 — FDA 对非青霉素类 β-内酰胺采取与青霉素同级的防范措施。

H

各类激素致敏

激素类别	如何致敏	确认
A 甾体性激素 雌激素、孕激素、雄激素 · 小分子半抗原	IV 型迟发性 ACD — 经皮雌二醇、睾酮、黄体酮；另有自身免疫 / 周期性（黄体酮与雌激素皮炎，黄体期）	贴片试验；临床背景
B 皮质类固醇 氢化可的松、布地奈德、倍他米松、氯倍他索	IV 型迟发性 ACD — 模型激素致敏物（一种矛盾性变应原）	贴片试验
C 肽类 / 蛋白类激素 胰岛素、生长激素、促性腺激素 · 高分子量（HMW）变应原	I 型、IgE 介导 — 完全变应原：荨麻疹、血管性水肿，罕见过敏性休克（胰岛素亦有 III 型报道）	特异性 IgE
D 甲状腺激素及其他 左甲状腺素、类似物 / 拮抗剂	以效力和内分泌效应为主 — 致敏性逐例评估	—

皮质类固醇：矛盾性过敏原

矛盾之处

一种本身即为皮肤致敏物的抗炎药物 — 且可掩盖自身的诊断。

- IV 型迟发型超敏反应 → 过敏性接触性皮炎（ACD）
- 抗炎作用掩盖了反应 — 持续、不典型或“不见好转”的皮炎是警示信号
- 贴片试验阳性率常引用为约 0.2–5%（因地区而异）

02

风险识别

将危害映射到实际工作中——化合物存在于何处、哪些任务产生空气或皮肤暴露、以及谁会暴露。对于致敏物，吸入与经皮被视为同等重要的两条途径。

1 → 2 → 3 → 4 → 5

1 清单盘点

原材料、试剂、中间体、原料药（API）、清洁剂、副产物

2 筛查

ACGIH TLV, GHS SDS, Toxnet, ECHA, GBZ 2.1, EUH204, H317 / H334 / EUH208；组成与浓度限值；毒理学数据

3 辨识作业与接触途径

任务、来源、途径（空气 + 经皮 + 表面）及暴露工人

4 定义相似暴露组（SEG）

按物质和途径将暴露特征相似的工人归为一组

5 健康监测数据/症状

表明某项控制措施已经失效的症状模式

致敏物

A 原料药（API）与原料药物质

β-内酰胺类、铂类细胞毒药物、某些磺胺类、强效激素

B 工艺化学品

酸酐、异氰酸酯、醛类、活性胺类、酰卤、环氧化物

C 酶与生物制品

高分子量（HMW）蛋白质变应原——蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶（IgE 呼吸道）

D 清洁剂与灭菌剂

戊二醛、甲醛、过氧乙酸/季铵类试剂（在线清洗 CIP、消毒）

E 中间体与副产物

无 SDS 的活性中间体；工艺过程中的副产物——最难识别

F 维护与实验室

质控（QC）试剂、环氧树脂/涂层、设施作业中的松香/助焊剂

SDS 是第一道筛查

应将其视为下限而非上限——尤其对于低浓度和专有成分。

- **§2** 危害——H317、H334、EUH208（标示浓度低于分类界限的致敏物）
- **§3** 组成——致敏成分及浓度与限值对比；注意“专有”成分
- **§8** 暴露控制——OEL/DNEL、呼吸防护（RPE）与手套指南、“SEN”/“SK”标注
- **§11** 毒理学——LLNA EC3、确定性方法判定、人体证据（最丰富）

数据稀少？可使用结构警示/交叉参照（Derek Nexus、QSAR Toolbox），在注册卷宗形成之前就标示出蛋白反应性特征。

制造工序

单元操作	主导途径
分装 / 称量 / 投料	吸入 + 经皮
研磨 / 微粉化	吸入 + 经皮
干燥 / 离心	吸入 + 经皮
制粒 / 混合	吸入 + 经皮
清洁 / 换产 / 维护	经皮 + 吸入
压片 / 压缩 / 包衣	吸入 + 经皮
质控（QC）取样 / 包装	吸入 + 经皮

吸入

空气中颗粒物、蒸气、气溶胶、雾

- 驱动呼吸道（I 型）致敏和全身吸收
- 由研磨、分装、干燥、卸料、清洁产生
- 峰值与时间加权平均（TWA）同样重要——一次短暂的投料超标即可诱导致敏
- 通过个体空气采样与 OEL/OEB 对比进行评估；亚 μg–ng/m³ 级目标对控制和检测都构成挑战

经皮 + 表面——同为一个系统

皮肤 / 黏膜接触

- 皮肤致敏的主导途径，且是独立于空气水平的致敏诱导驱动因素
- 对强效激素而言是双重途径——既有全身吸收，又有接触致敏
- 表面 → 手 → 面部/黏膜的转移；不存在简单的“经皮 OEL”（ACGIH SK 标注会予以提示）
- 通过表面擦拭和皮肤采样评估，而非仅凭空气数据

识别 • 应用于两大类别

警示信号

β β-内酰胺类

信号——I 型（职业性哮喘、鼻炎、荨麻疹、过敏性休克）以及 IV 型（迟发性手部/前臂皮炎）；同一名工人可能表现出其中之一或两者兼有。

重点

- 活性中间体（6-APA、7-ACA）、干燥、研磨、分装
- 清洁 / 换产——灭活可能不彻底

监测清单：复溶/起泡（头孢菌素挥发）• 更换滤芯与高效空气过滤器（HEPA）• 转移泼溅 • 新员工发病。

H 激素

信号——基于效应，因为生物监测受到混杂因素干扰：男性——男性乳房发育、乳房触痛、性欲减退；女性——月经紊乱、突破性出血；操作雄激素处出现男性化。

重点

- 纯净原料药（API）的称量/分装、制粒、压片、包衣
- 清洁；处理炔雌醇（EE）/孕激素混合物的避孕药工厂

监测清单：包装环节的表面污染 • 带回家波及家庭 • 试车/维护期间残留最高。

潜在病例

对于致敏物，人体健康数据是一种暴露识别工具——身体能察觉采样工作中可能漏掉的东西。

需要关注的工作相关症状模式

- 呼吸道：脱离工作后（周末/假期）好转的鼻炎、咳嗽、喘鸣、呼吸困难
- 皮肤：手部和前臂皮炎；接触性荨麻疹
- 新员工在到岗后头几个月内出现症状发作
- 潜伏期后再次暴露时复发——致敏的特征性表现

03

暴露风险评估

上游已完成：预见（Anticipation）识别了危害；识别（Recognition）确定了危害等级并厘清了暴露发生的位置与方式。评价（Evaluation）以此为起点——其重点在于暴露。

1

评估暴露

按途径估算并测量潜在暴露——采样/检测，按相似暴露组（SEG）、按生产工艺进行

→

2

与限值比对

对照已发布的职业接触限值（OEL）、表面限值，再对照企业内部暴露限值进行基准比对

→

3

缺失时进行推导

无限值？由具备资质的毒理学家依据毒理学数据推导内部 OEL / PDE

→

4

指导数据薄弱的情形

OEL、职业暴露分级（OEB）、交叉参照及保守默认值——并记录不确定性

基于相似暴露组评估暴露

需评估的途径——每次都要评估

1. **吸入——空气中的粉尘/气溶胶/蒸气——驱动全身吸收和呼吸道致敏；是大多数 OEL/OEB 比对的主要指标**
2. **经皮——皮肤接触——驱动皮肤致敏诱导，对激素而言还驱动全身吸收；无简单的空气替代指标**
3. **表面→带回家——受污染的表面转移至手、面部并带出场外；即迁移与家庭暴露途径**
4. **偶然摄入——由受污染表面经手到口摄入——通过卫生管理加以控制，在表面负载高时具有相关性**

SEG 评估单元

相似暴露组（SEG）将对某一特定物质具有相同暴露特征的工人归为一组。采样按 SEG 分配——可接受/不可接受的判定也按 SEG 作出。应有意识地按物质、按途径（空气 vs 经皮/表面）以及按工艺/任务进行分层。

评估方法

空气

个体呼吸带采样——基于任务的采样及全班次时间加权平均（TWA）（OEL/OEB 比对的主要指标）；区域/定点采样用于识别污染源与迁移；滤膜/吸附剂；LC-MS/MS 用于痕量 ng/m³

经皮

洗手/冲手、皮肤与手套擦拭、吸附剂贴片及手套内衬垫（渗透/穿透）；荧光示踪剂+紫外用于接触点标绘

表面

擦拭（标准 100 cm² 模板）以标绘残留、验证清洁效果，并设定放行区域或设备的清场标准

密闭

当实际暴露低于分析检出限时，采用替代物/SMEPAC 含尘密闭性能测试

接触限值

基准比对——按此顺序应用

#	基准来源
1	**已发布/监管的 OEL** ACGIH TLV、OSHA PEL、各国 OELV、欧盟 IOELV、供应商 OEL——在存在可信数值处优先采用
2	**表面与经皮限值** 基于 HBEL 推导的清洁/残留限值、企业表面行动水平、清场目标；β-内酰胺类终点=不可检出
3	**企业内部限值** 针对无公开限值的专有原料药（API）的公司 OEL / OEB——核实其推导过程及时效性
4	**无可用限值→推导** 由具备资质的毒理学家依据毒理学数据推导内部 OEL / PDE（见下一张幻灯片）

指示性 OEL 水平——β-内酰胺类 vs 激素

分级水平	β-内酰胺类抗生素	激素
OEB 3 ~10–100 µg/m³	氨曲南；部分碳青霉烯类（较弱致敏物）	氢化可的松；效力较弱的孕激素
OEB 4 ~1–10 µg/m³	头孢菌素——头孢唑林、头孢曲松	睾酮；地塞米松；倍他米松
OEB 4 – 5 ~0.1–1 µg/m³	青霉素类——阿莫西林、氨苄西林（由致敏驱动）	布地奈德；雌二醇（低端）
OEB 6 < 0.1 µg/m³	青霉素交叉污染→不可检出	炔雌醇（EE）（~10–50 ng/m³）

示例性 8-h OEL 范围——因化合物和供应商而异（通常为专有信息）。

制定职业接触限值(OEL)/每日允许暴露量(PDE)的方法

由具备资质的毒理学家推导，锚定于最敏感（关键）效应。两者都遵循起始点（POD）÷ 校正系数的逻辑；区别在于所保护的对象。

作业人员空气限值 — 职业接触限值（OEL）

$$OEL = (POD \times BW \times \alpha) \div (UF \times V)$$

POD 关键效应的 NOAEL / LOAEL / BMDL　BW ~60–70 kg　V ~10 m³ / 8 小时工作日　α 途径 / 生物利用度　UF 复合系数：种间 × 种内 × 亚慢性→慢性 × LOAEL→NOAEL × 数据库/严重程度

患者每日剂量 — 每日允许暴露量（PDE）/ 允许日暴露量（ADE）

$$PDE = NOAEL \times BW \div (F1 \cdot F2 \cdot F3 \cdot F4 \cdot F5)$$

EMA 基于健康的暴露限值（HBEL）——用于交叉污染与清洁限值的基于健康的每日剂量（mg/day），可换算为表面与空气目标值。 F1 种间 · F2 人体变异 · F3 持续时间 · F4 严重程度 · F5 LOAEL→NOAEL。

当数据不足时：

推导一个数值

计算机模拟 / 计算方法

(Q)SAR 与专家系统——Derek Nexus、OECD QSAR Toolbox、VEGA、TIMES-SS；结构警示；PBPK 换算

交叉参照与类别

从共享机制、反应活性域或药理类别的已测试类似物推断

毒理学关注阈值（TTC）与默认系数

Cramer 分类；遗传毒性物质取 1.5 μg/day；针对数据缺口增加一个系数

如何划定职业暴露分级（OEB）

1. 汇集危害数据——GHS 分类（SDS 第 2 节）、效力 / 治疗剂量、结构警示、类别交叉参照
2. 对照分级标准为每一个健康终点评分——急性与全身毒性、效力、致癌性、遗传毒性、生殖/发育毒性以及致敏
3. 按最严格（主导）终点划定——最坏情形决定分级
4. 运用 NIOSH 层级——第 1 层定性（GHS）→ 第 2 层半定量 → 第 3 层专家毒理学
5. 记录理由；随数据成熟重新分级——分级是暂定的

升级触发条件

- 遗传毒性 / 致癌作用模式（无阈值）
- 数据稀少或质量低下 → 采用保守默认值
- 需要额外风险管理的生殖危害
- 强效致敏物或严重不可逆终点
  - 推向高于单凭全身毒性所提示的更高（更具保护性的）分级，和/或添加“S”子标注（例如“OEB 3-S”；参见 ACGIH SEN/SK）
  - 在出现结构警示或类别交叉参照时，即便尚未确认也默认采取预防
  - β-内酰胺类：无论全身毒性如何，致敏都将其推向更高分级并要求隔离

工艺过程中的暴露

暴露按单元操作在何处产生（左），以及在不同密闭条件下监测实际测得什么（右）。

单元操作暴露图谱

单元操作	主导途径	相对暴露
分装 / 称量 / 投料	吸入 + 经皮	最高
研磨 / 微粉化	吸入 + 经皮	极高
干燥 / 离心	吸入 + 经皮	高
制粒 / 混合	吸入 + 经皮	高
清洁 / 换批 / 维护	经皮 + 吸入	高 ⚠ 被忽视
压片 / 压制 / 包衣	吸入 + 经皮	中等
QC 取样 / 包装	吸入 + 经皮	中等

实测空气暴露（µg/m³）

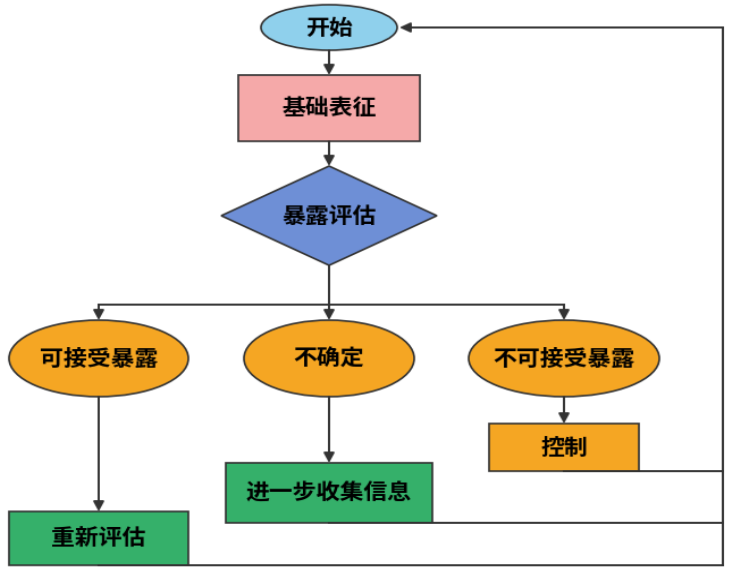
作业任务	n	范围	均值
隔离技术			
称量与分装	11	<0.006 – 1.78	**<0.224**
投料	10	<0.196 – 4.33	**<0.866**
局部排风（LEV）			
称量与分装	4	0.100 – 5.16	**2.552**
投料	7	<0.24 – 14.37	**<2.460**

左：该模式在 β-内酰胺类与激素间一致成立——开放式操作与非常规作业占主导。　右：激素示例性监测；“<” = 低于检出限。

决策与暴露类别

类别	第 95 百分位	解读
0	< OEL 的 1%	高度受控
1	OEL 的 1–10%	良好受控
2	OEL 的 10–50%	受控——监测
3	OEL 的 50–100%	临界——优先处理
4	> OEL 的 100%	失控——立即行动

AIHA 暴露评估模型



理解“采样”工作

采样是为了表征分布，而非为了“通过”。
增加基于任务的短时采样，以捕捉合规的时间加权平均（TWA）可能掩盖的诱导峰值（投料、取样、泼溅）；
将未检出视为一个区间，而非实测的零值；
对于高活化合物的微小 SEG，采用贝叶斯先验并陈述不确定性，而非伪造精度。

控制措施层级

1	消除	彻底去除致敏物或该项作业——对强致敏物（1A）
2	替代 / 重新配方	改用致敏性更低的试剂、更低的浓度，或粉尘更少的物理形态（颗粒 / 浆料）
3	工程控制 • 首要	密闭、隔离、密闭转移、源头局部排风（LEV）
4	管理措施	标准操作规程（SOP）、限制进入、集中生产、清洁、培训、健康监护
5	个体防护装备（PPE）	呼吸道与皮肤防护——针对残余风险和密闭失效的安全网

为何重心上移

由于一次致敏诱导即不可逆，工程密闭是首要控制措施，PPE 永远不能作为主要依靠——在无症状的诱导阶段哪怕一次突破，都可能使工人终身致敏。

对人为行为的依赖越低，有效性越高。

源头控制

在源头，先于任何密闭措施

- 在化学允许的情况下，用致敏性更低的替代品替换致敏性试剂或催化剂
- 改变物理形态以减少粉尘/气溶胶：用颗粒、微丸、膏体或原位溶液代替细粉
- 重新设计工艺：减少敞开步骤，减少敞开操作的量，以在线转移代替人工转移

物理形态最关键

对固体致敏物而言，唯一最大的杠杆是扬尘性——在加装任何密闭措施之前，内聚性颗粒或溶液就能使空气中生成量比细粉、易带静电粉末低几个数量级。

替代必须真正降低风险——而不只是换个标签

危害是否更低？

单体 → 预聚物 → 残留单体、致敏数据、分类

物理形态是否更安全？

粉末 → 颗粒 / 浆料 → 扬尘性、飞溅、清洁与泼洒特性

工艺能量是否改变？

涂刷 → 喷涂 → 气溶胶生成、围护性能

是否引入新危害？

水基 + 防腐剂 → 防腐剂本身可能是皮肤致敏物

工程密闭与分级匹配

分级越高 → OEL 目标越低 → 密闭越严。致敏物标记可使化合物在此OEB级别上移，而与其全身毒性无关；多数高毒性激素本已处于 OEB 4–5。

分级	目标 OEL	典型工程密闭
OEB 1 – 2	> 100 µg/m³	全面 / 局部排风（LEV）通风、通风柜、通风称量台
OEB 3	~10–100 µg/m³	通风围护、下降气流称量罩、所有扬尘点局部排风（LEV）
OEB 4	~1–10 µg/m³	限制进入屏障系统（RABS）、对开式蝶阀、密闭投料、密闭取样
OEB 5 – 6	< 1 µg/m³ → ng/m³	隔离器、快速传递口（RTP）、高密闭对开式蝶阀（SBV）、连续套袋、定向气流由洁净 → 污染、危害房间采用负压梯度，在线清洗（WIP/CIP）

控制分级链条

危害

↓

OEB（来自评价）

↓

密闭性能目标（CPT）

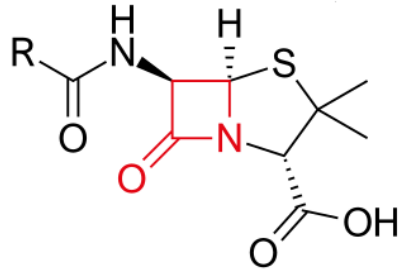
↓

设备选型

↓

由 SMEPAC 验证（确认）

隔离与灭活



β-内酰胺类——分隔，不靠清洁

无法确定安全的残留水平，且激发在痕量下即可发生——因此清洁到某一数值无法被验证为安全。首要控制是物理分隔。

- EU GMP（EudraLex 第 4 卷）第 3、5 章——为青霉素/β-内酰胺类设专用设施；这是相对于 2015 年 HBEL 驱动模式而言长期保留的致敏物例外
- FDA 21 CFR 211.42(d) 与 211.176——青霉素须分隔；污染属于掺假问题
- FDA 非青霉素类 β-内酰胺框架——每一类（头孢菌素、碳青霉烯类、单环β-内酰胺类、培南类）各自独立隔离成组
- 专用暖通空调（HVAC）：独立直流新风、负压梯度、气锁/更衣、安全更换高效空气过滤器（HEPA）

β-内酰胺的化学灭活

β-内酰胺最大的危害——其活泼、张力较大的环——同时也是其控制优势：该环可被化学销毁。碱性水解（稀 NaOH + 加热）使环开裂 → 失去致敏性。须逐个化合物验证。

激素——从类别清单转向基于风险

2015 年前的 EU GMP 曾点名“某些激素”须隔离。2015 年修订将其转为基于风险的处置：如今由基于健康的暴露限值（HBEL）和已证实的密闭——而非仅凭危害类别——决定共用还是专用。多数激素可凭 HBEL + 密闭 + 经验证的清洁与其他产品共用设施。

皮肤暴露控制

从源头控制经皮途径

- 消除接触：密闭转移、密闭取样、杜绝敞口操作、防溅防护
- 表面卫生：常规去污、经擦拭验证的清洁、放行区域前进行清场取样
- 手套是“为手部实施的工程控制”——最贴近接触点的控制手段

手套科学与封闭陷阱

- 没有万能手套——依据实际化学品的渗透数据（ASTM F739）匹配聚合物材质；应测试配方与清洁剂，而不仅是原料药（API）
- 对现场穿透时间进行热与磨损校正；在该时间内更换手套
- 双层手套；分步、无接触脱除。屏障霜对致敏物不构成防护

视频

行政措施，PPE以及对易感工人的保护

管理措施

- 支持工程控制——对致敏物而言绝不可替代工程控制
- 标准操作规程（SOP）、限制进入、集中批次生产、培训、健康监护
- 破封问题：最高暴露出现在打开密闭设备进行清洁、取样或维修时——应对这些任务给予超乎寻常的关注

个体防护装备（PPE）——最后一道防线

- 仅保护单个工人，依赖每次正确使用，失效时无声无息
- 依据指定防护因数（APF）相对 OEL 缺口选择呼吸防护装备（RPE）——对敞口、高效力、致敏性作业采用动力送风过滤式（PAPR）/ 供气式
- 逻辑：不是“什么能通过 OEL？”而是“什么能覆盖密闭之后的残余？”

易感工人

- 妊娠 / 哺乳（激素）：重新调配岗位——对成人“安全”的 OEL 未必能保护胎儿；应及早保护，先于本人告知
- 既往β-内酰胺类过敏 = 易感性——在岗位安排与轮换中予以权衡
- 已致敏的工人应调岗避免暴露，而非以增加 PPE 来管理

05

管控效果的确认

使 ARECC 区别于 AREC 的那个“C”。确认要求有实测证据表明控制确实有效——横跨三个维度。

1 合规性确认

我们是否满足每一项适用要求?

- **国家与地方法规——OSHA、欧盟 CAD/CMD、COSHH、各国 OELV、cGMP**
- **行业标准——ACGIH、AIHA、ISPE（SMEPAC、Risk-MaPP）、ISO 14644、EU GMP**
- **企业标准——公司 OEL/OEB 方案、EHS 标准操作规程（SOP）、密闭设计基准**
- **客户规范——CDMO/CMO 合同与质量协议要求**

2 防护确认

工人是否受到保护——并保持健康?

- **工程控制——SMEPAC 密闭、压差梯度、局部排风（LEV）、暖通空调（HVAC）与高效空气过滤器（HEPA）——相对基准进行验证**
- **健康确认——医学监护：哮喘与皮炎、β-内酰胺类 IgE、激素内分泌 / 生殖体征**

3 体系有效性确认

整个工业卫生（IH）方案是否奏效?

- **前置 + 滞后指标——控制在范围内、症状转诊、新增致敏率**
- **审核——对照设计基准、管理体系， 运行效率**
- **持续改进——哨兵事件跟进落实、PDCA、变更时重新验证（MoC）**

确认工程控制效果

证明每一道工程屏障都发挥作用——从设备密闭到房间空气系统——对照调试基准，而非供应商声称。

1

设备密闭——SMEPAC

- 替代粉末（乳糖 / 萘普生 / 甘露醇）经最坏情形任务 → 密闭性能目标（CPT，μg/m³）相对 OEB 目标
- 在 FAT、SAT、定期以及任何变更后进行验证
- 设计裕度：CPT ≤ 0.1 × 最低 OEL

2

区域压差梯度

- 定向气流由洁净 → 污染；危害套间保持负压；气闸作为压差断点
- 相邻区域间 Δp 约 10–15 Pa（EU GMP 指导值约 10 Pa）
- 连续压差表 / 变送器 + 报警；检查开门后的恢复

3

局部排风（LEV）

- 捕集 / 面风速（风速仪）+ 罩口静压相对调试基准
- 烟雾 / 示踪可视化确认在工人位置的捕集效果
- 彻底检查与测试 ≥ 每 14 个月一次（HSE HSG258 / COSHH）

4

暖通空调（HVAC）与高效空气过滤器（HEPA）过滤

- 换气率、气流量与风速；危害排风上采用安全更换（袋进/袋出）HEPA
- HEPA 已装过滤器完整性——DOP / PAO 扫描（ISO 14644-3）
- 粒子计数与房间洁净度分级（ISO 14644-1）；恢复时间；温度 / 相对湿度

多暴露途径确认

SMEPAC 证明设备能够密闭；监测则证明真实的人在从事真实作业时确实得到了保护——而仅靠空气监测无法确认经皮途径。

↑ 空气——检验最不利时刻

- 个体呼吸带采样——基于作业 AND 全班次时间加权平均（TWA）——是主要的 OEL/OEB 指标
- 监测那些对系统构成压力的作业：破封介入、取样、清洁、异常工况——而非稳态工况，稳态工况暴露最低、信息量最少
- 区域/定点采样用于检查污染源及各区域间的迁移

表面与皮肤——早期预警

- 表面擦拭确认清洁有效性，绘制残留污染分布，并设定放行区域或设备的清场标准
- 表面污染通常先于空气暴露上升——是发现控制措施失效最具成本效益的早期预警
- 皮肤监测（洗手液 / 擦拭 / 贴片）确认皮肤途径；β-内酰胺类 → 未检出趋势；激素 → 带回家 + 致敏标志

健康监护——β-内酰胺类与激素

健康监护贯穿暴露生命周期

- 岗前 / 基线——暴露前的参照点
- 定期——问卷 + 肺功能 / 按风险开展皮肤评估
- 早期随访——上岗后主动询问症状
- 触发式——症状、泄漏、高暴露、控制失效

医疗应急

- First aid -EpiPen
- 医疗服务

β β-内酰胺类

呼吸系统（HSE G402）

- 基线问卷 + 肺功能；定期（每年一次，头 1–2 年更频繁）
- 以工作时与离岗时的连续呼气峰流速进行调查 → 转诊
- 确诊病例 → 转岗脱离暴露

皮肤与免疫

- 基线 + 定期结构化皮肤检查；及时报告皮炎（HSE “APC”——避免、防护、检查）
- 特异性 IgE 对 β-内酰胺类/高分子量（HMW）致敏物比对低分子量（LMW）物质更具信息价值——按机制主导设计

H 激素——多终点

内分泌效应（经典的警示）

- 女性化——男性乳房发育、乳房触痛、月经紊乱；雄激素性——男性化
- 历史上是激素控制措施失效的首个证据

致敏与生殖

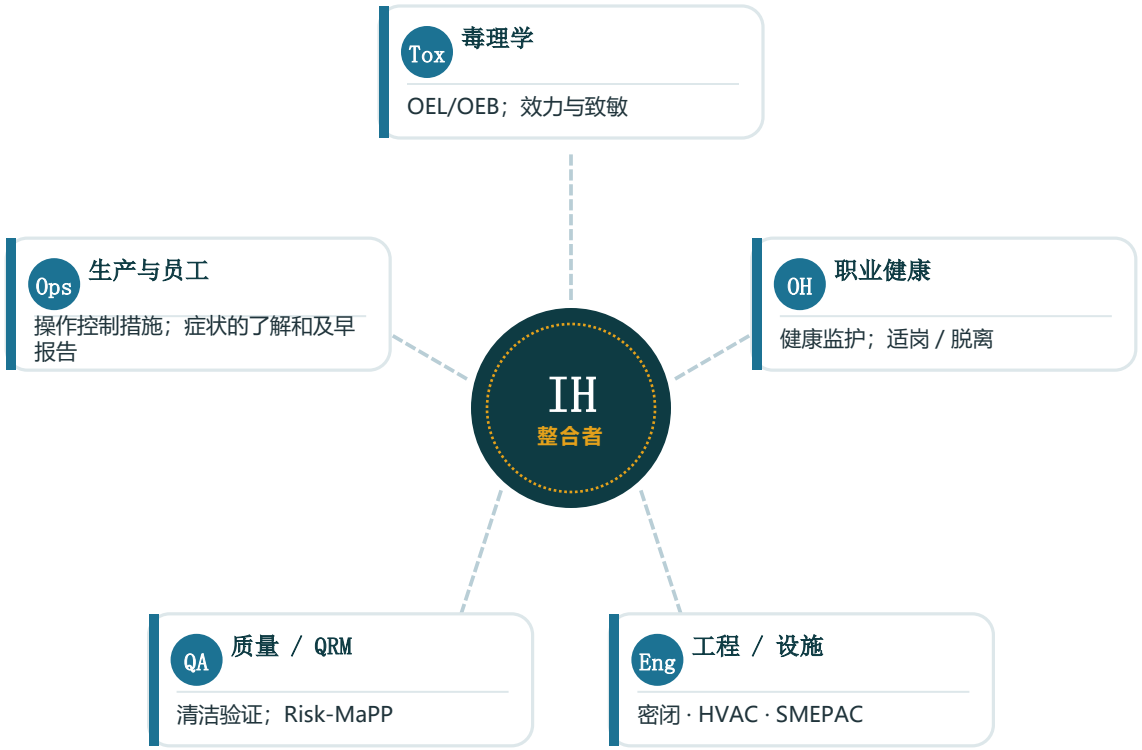
- 甾体 ACD——斑贴试验（特戊酸替可的松、布地奈德）；警惕被掩盖的病例——因类固醇抑制炎症而“顽固”不退的皮疹
- 生殖健康作为独立终点进行监测

持续改进及IH角色

A－R－E－C－C 循环



IH 作为整合者



提问环节 Q&A



BEEREE 碧瑞安全 Da...

美国 芝加哥

