ICS 13.100
CCS C 60

T/WSJD

中 国 卫 生 监 督 协 会 团 体 标 准

T/WSJD 60—2024

制药行业活性药物成分职业危害评估与控制指南

Guidelines for occupational hazard assessment and control of API in the pharmaceutical industry

全国团体标准信息平台

2024-03-11 发布　　2024-03-26 实施

中国卫生监督协会　发 布

全国团体标准信息平台

目　　次

前　　言 II
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 总体原则 2
5 工作程序 3
6 评估方法 4
7 控制策略 4
附录 A（资料性）活性药物成分参考职业接触限值的推导 7
附录 B（资料性）职业接触等级对应的限值范围及危害特征描述 9
附录 C（资料性）活性药物成分职业接触等级的控制策略要点 10
参考文献 12

全国团体标准信息平台

前　言

本文件按照GB/T 1.1—2020 《标准化工作导则 第一部分：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。

本文件由中国卫生监督协会提出并归口。

本文件起草单位：上海市疾病预防控制中心、中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所、上海市卫生健康委员会监督所、上海市药品和医疗器械不良反应监测中心、上海市化工职业病防治院、深圳市宝安区疾病预防控制中心、桑迪亚医药技术（上海）有限责任公司、上海艾楷尔安全科技有限公司、帝斯曼（中国）有限公司、南京药石科技股份有限公司、重庆博腾制药科技股份有限公司、上海医药行业协会。

本文件主要起草人：张霞、陈健、唐颖、李涛、闫慧芳、陈永青、吕兴、陈飚、胡骏、沈朝烨、张昀、汪国权、鲍萍萍、吴世达、谢静、李召波、胡从达、郭永刚、徐毅、宁勇、于曼、陶晨怿、黄沪涛、朱志良、王丽华。

全国团体标准信息平台

制药行业活性药物成分职业危害评估与控制指南

1 范围

本文件提供了制药行业活性药物成分的职业危害评估与控制的总体原则、工作程序、评估方法和控制策略等方面的指南和建议。

本文件适用于制药行业活性药物成分的职业危害评估与控制。药品研发机构可参照执行。本文件不适用于放射性药品的管理。

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。

GBZ 1 工业企业设计卫生标准

GBZ 2.1 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素

GBZ 159 工作场所空气中有害物质监测的采样规范

GBZ 188 职业健康监护技术规范

GBZ/T 210.4 职业卫生标准制定指南 第4部分：工作场所空气中化学物质的测定方法

GBZ/T 210.5 职业卫生标准制定指南 第5部分：生物材料中化学物质的测定方法

GB 39800.1 个体防护装备配备规范 第1部分：总则

GB 50457 医药工业洁净厂房设计标准

GB/T 6165 高效空气过滤器性能试验方法 效率和阻力

WS/T 757 局部排风设施控制风速检测与评估技术规范

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

活性药物成分 active pharmaceutical ingredient；API

在医药产品生产中作为活性成分并在预防、诊断、处置、缓解或治疗疾病中发挥药理作用或其它直接效用的物质或混合物。

3.2

参考职业接触限值 reference occupational exposure limits；*Rf*-OEL

基于活性药物成分的药理和毒理学资料，为尚未制定职业接触限值的活性药物成分推导出的可供制药行业用人单位内部参考使用的职业接触限值，旨在提供职业健康风险管理与交流的信息，控制劳动者的接触水平，防止对劳动者造成不良健康影响。

[来源：GBZ 2.1-2019，3.5，有修改]

3.3

职业接触等级 occupational exposure band；OEB

对尚未制定职业接触限值的活性药物成分，根据其参考职业接触限值或相对危害程度进行分级，旨在实施基于不同等级的保护劳动者健康的控制策略。

3.4

高效空气过滤器 high efficiency particulate air filter；HEPA

用于空气过滤且使用GB/T 6165规定的计数法进行试验，额定风量下未经消静电处理时的过滤效率及经消静电处理后的过滤效率在99.95%～99.9995%之间的过滤器。

[来源：GB/T 13554-2020，3.1.1，有修改]

3.5

在位清洗 cleaning in place；CIP

也称原位清洗，指系统或设备在原安装位置不拆卸、不移动进行的清洗。

[来源：GB/T 15692-2008，2.9，有修改]

3.6

气锁间 air lock

制药生产中控制气流的隔离空间，通常设置于两个或数个房间之间（如不同洁净度级别的房间之间），以控制人员或物料出入时的气流组织以及保持区域间的压差。气锁间分为人员气锁间和物料气锁间。

3.7

无可见有害作用水平 no observed adverse effect level；NOAEL

在规定的试验条件下，用现有的技术手段或检测指标不能观察到任何与受试样品有关的有害效应的最大染毒剂量或浓度。

[来源：GBZ/T 224-2010，11.4.13]

3.8

可见最小有害作用水平 lowest observed adverse effect level；LOAEL

在规定的试验条件下，受试样品引起实验动物可观察到的形态、功能、生长发育等有害效应的最低染毒剂量或浓度。

[来源：GBZ/T 224-2010，11.4.14，有修改]

3.9

生物利用度 bioavailability；BA

活性药物成分从制剂释放吸收进入全身循环的速度和程度。

4 总体原则

4.1 制药行业用人单位宜将接触活性药物成分的劳动者的健康保护纳入本单位的职业健康管理体系。

4.2 用人单位宜制定活性药物成分职业危害评估方案和管控计划，全面识别工作中可能接触活性药物成分的场所和岗位，开展职业危害评估和管理，并对采取的控制措施的有效性进行评估。

4.3 活性药物成分职业危害评估宜基于循证、科学的原则，引用的参考资料宜为全文形式公开发表的技术报告、通告、专业书籍或学术论文，以及国内外权威机构发布的数据或评估资料等；应用未公开发表的研究结果时，应考虑分析结果的科学性、准确性和可靠性等。

4.4 对职业活动中接触活性药物成分及其风险的评估，宜基于保守的、趋向更严保护的假设，以最大限度地保护劳动者健康。

4.5 开展活性药物成分职业危害控制与管理时，须遵循科学性和经济技术可行性的原则，充分考虑生产工艺和活性药物成分的健康危害情况，科学合理地制定控制策略。

4.6 在药品研发及生产过程中，随着药品药理学和毒理学相关数据的完善和更新，或生产工艺/设施设备等发生变更，或出现可能与接触相关的不良健康效应，用人单位宜及时更新完善评估和控制策略。

4.7 本文件所提供的职业接触等级控制方法是制药行业风险管理工具之一，用人单位在综合各种评估结论以及数据质量的基础上，综合考虑现场作业情况、设施设备性能及管理措施等，可对自身评估结果进行调整。

5 工作程序

活性药物成分职业危害评估工作程序如图 1 所示。

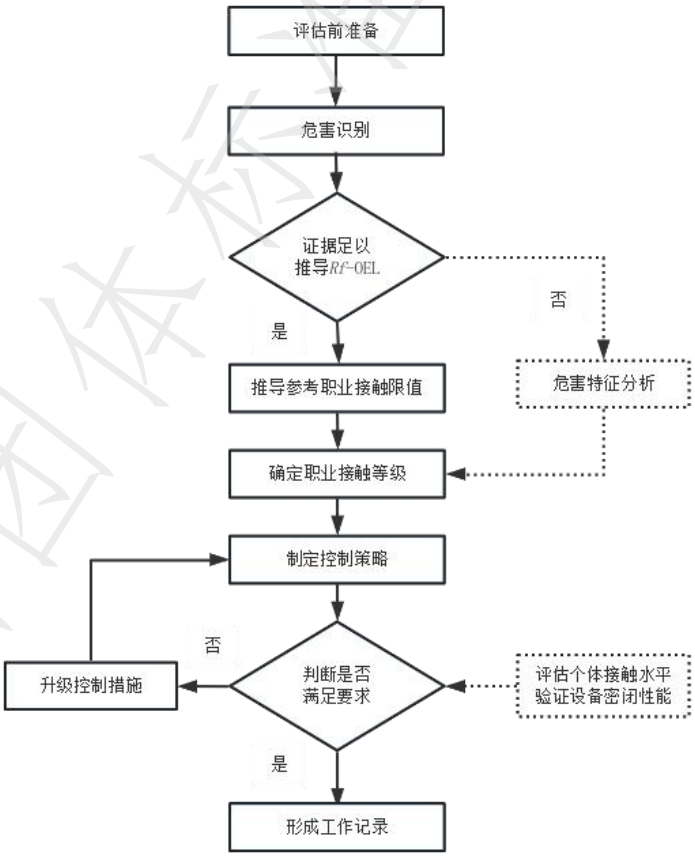

图 1　活性药物成分职业危害评估工作程序

6 评估方法

6.1 评估前准备

6.1.1 设定评估的对象和范围，明确评估工作的实际意义并确定预期目标。
6.1.2 组建评估小组。评估小组宜由具有职业卫生或职业医学、药学或化学、药理学或毒理学、质量管理以及设备工程等相关专业知识，并了解生产过程职业健康管理要求的相关人员组成。亦可聘请有能力的外部机构或人员共同组成评估小组。
6.1.3 收集评估资料，包括但不限于被评估活性药物成分的理化性质、结构价态、药理学和毒理学资料等，并对所收集的全部资料进行归纳总结。

6.2 危害识别

6.2.1 识别活性药物成分的危害。通过资料分析和研究，识别在药品研发及生产过程中存在或产生的可能对人体健康产生不良影响的活性药物成分。
6.2.2 确定活性药物成分的健康效应。可基于药品的治疗领域、作用机制、毒理学试验、临床研究、不良反应监测和人群流行病学研究等结果，确定所识别的活性药物成分是否对人体健康存在潜在危害以及产生危害的可能剂量。
6.2.3 确定可能存在或产生活性药物成分的工艺过程和场所，包括并不限于涉及活性药物成分的称量配料、研磨、离心、干燥、精制、制粒、混合、挤出/滚圆、压片/填充胶囊、片剂包衣、溶液制备、内包装、实验室研发及质检等工艺过程和场所。
6.2.4 确定可能接触活性药物成分的劳动者的岗位分布，包括并不限于从事本文件6.2.3中所列相关工艺的劳动者，以及从事容器/设备/零部件清洗、进料/出料、物料转移、取样、不合格产品处理、清洁除尘（如污物收集处理等）、设备检维修、通风设施维护（如过滤器更换等）及其他开放式作业活动的劳动者。
6.2.5 确定可能接触活性药物成分的途径，包括吸入接触、眼睛或皮肤直接接触空气中的悬浮颗粒物，或者通过手污染的间接接触、经口摄入接触，以及被污染的利器刺入皮肤等。

6.3 推导参考职业接触限值（*Rf*-OEL）

6.3.1 基于活性药物成分所有可用的相关动物和人类数据及其理化数据，推导参考职业接触限值。
6.3.2 数据的可用性根据药物开发阶段的不同而有所不同，但宜以人类数据为基础。
6.3.3 应用临床前期和临床研究的可获取的毒理学、药效学和药代动力学等信息，确定活性药物成分关键效应的无可见有害作用水平或可见最小有害作用水平，以此作为外推的起始点并根据体重进行校正，再除以8h工作期间劳动者呼吸的空气体积，以及适当的复合不确定性系数、专家判断的修正系数。基于吸入接触途径的活性药物成分 *Rf*-OEL 的推导方法参见附录A。

6.4 确定职业接触等级（OEB）

6.4.1 依据推导的 *Rf*-OEL，从＜1 μg/m^{3}到≥1000 μg/m^3，将活性药物成分划分为五个等级。
6.4.2 当不具备推导 *Rf*-OEL 的条件时，可按管理需要临时参考可获取的危害特征信息进行判定。
6.4.3 不同OEB对应的限值范围及危害特征描述参见附录B。

7 控制策略

7.1 综合控制策略

7.1.1 厂房与设施的设计、布局、使用和清洁维护，须兼顾 GBZ 1、GBZ 2.1、药品质量标准的相关要求采取综合控制措施，将劳动者的接触水平降至最低或可接受水平。

7.1.2 在满足生产的条件下，对人流和物流的规划宜起到保护产品、人员和环境的作用。可通过设置必要的气锁间，对人员或物料出入时的气流进行控制。物料转移所采用的技术类型、转移的频率和物料量宜有利于将接触活性药物成分的风险控制至可接受水平。

7.1.3 优先采用自动化程度高的处理活性药物成分的工艺和设备，避免直接人工操作。连续性生产模式和自动输送技术有助于改善车间劳动环境。根据工艺流程、设备特点和场地条件，宜采取有效的密闭措施，并根据使用目的定期验证其密闭性。在新设备的选型阶段，宜对设备的密闭效果及劳动者在设备设置场所对应的接触水平进行充分评估，通过适当的职业防护设计满足不同职业接触等级的防护要求。

7.1.4 空调通风系统的设计须满足GB 50457以及药品质量标准的相关要求，根据药品的特性采取合理的压差控制、气流组织、回排风模式、过滤性能等技术措施，以防止环境污染物对产品产生不良影响、防止产品间的相互污染、降低劳动者接触有害因素的水平、防止污染物扩散影响邻近区域或室外环境。

7.1.5 个体防护用品通常在其他控制措施不能有效控制接触风险或接触风险水平不明时使用。配备原则是提供补充性保护，或在紧急情况或不可预见情况下使用，也可作为临时性防范使用，属于非常态化保护措施。个体防护须满足GB 39800.1和药品质量管理的要求。

7.1.6 应急救援宜结合活性药物成分的生产或研发规模、可能发生的意外泄漏以及可能引起的健康损害等特点，制定应急处置预案（如：隔离和灭活消毒、个体防护、应急设施、现场隔离和控制、撤离路线、人员救治以及风险沟通等），并纳入用人单位整体应急救援体系。

7.1.7 通过制定并实施管理性的控制措施，控制劳动者接触活性药物成分的程度。可采取以下措施：

a) 限制进入生产厂房的人员，仅限于经批准的人员出入。

b) 在作业区域禁止饮食、吸烟、化妆以及戴、取隐形眼镜。

c) 改善作业方法、控制作业时间、为设施设备的安全使用建立操作规程、对劳动者进行指导培训以及改善作业条件或工作场所环境等。

d) 定期对接触活性药物成分的劳动者开展职业卫生培训并形成培训档案。通过传递风险管理的信息，使劳动者充分认识和理解潜在的健康危害、接触途径以及接触后可能发生的症状和体征等，掌握适当的防护技术。

e）涉及活性药物成分的废物须按照国家对危险废物管理的要求分类妥善管理。在将废物交由有资质的单位进行最终处置前，除了必要的灭活措施外，不得进行破碎、混合等预处理。直接接触废物的人员须做好个体防护。

7.1.8 活性药物成分检测可用于评估劳动者的个体接触水平以及验证设备的密闭性能，以判断控制措施的合理性。工作场所空气中活性药物成分的空气样品采集可参照GBZ 159的相关原则；工作场所空气中活性药物成分测定方法的建立可参照GBZ/T 210.4的相关原则；生物材料中活性药物成分及其代谢产物测定方法的建立可参照GBZ/T 210.5的相关原则。

7.2 分类控制策略

7.2.1 表征不同 OEB 的限值范围及危害特征。根据本文件 6.3 推导的 *Rf*-OEL，结合危害特征信息，确定了工作场所活性药物成分的职业接触等级，这些等级代表了保护劳动者健康的预期接触浓度范围，所对应的活性药物成分的毒性/效力从弱到强。附录 B 给出了不同 OEB 对应的限值范围及危害特征，可作为活性药物成分分类控制的技术依据。

7.2.2 提出活性药物成分分类控制策略。在采取 7.1 综合控制策略的前提下，从建筑设计与通风、作业场所与人员进出管理、工艺设备、局部排风和个体防护五个方面提出活性药物成分分类控制策略要点，具体参见附录 C。

7.3 职业健康监护策略

7.3.1 目的和原则。早期发现并预防与活性药物成分职业接触相关的健康影响。宜对可能接触活性药物成分的劳动者开展职业健康监护。鉴于活性药物成分及制药过程的复杂性，除关注已知成分和已知健康效应外，还宜监测和关注未知成分和未知健康效应以及相关领域的最新研究结果，近期效应重点关注肝脏、肾脏、肺脏、心脏、神经毒性；远期效应重点关注其慢性健康效应、致癌和生殖毒性。

7.3.2 人员要求。活性药物成分职业健康监护工作由用人单位职业健康管理人员、生产管理人员、药理毒理学专家以及职业健康检查机构的主检医师组成的专家小组共同完成。须遵循 GBZ 188 相应条款，对标准尚未规定监护的职业危害因素开展职业健康监护，须通过专家评估后确定。

7.3.3 界定原则。对职业性接触活性药物成分导致的相关健康影响，宜根据劳动者连续、动态健康监护情况，包括接触者症状监测信息、职业健康检查、生物监测，结合工作场所职业卫生监测等结果，做出综合分析。

7.3.4 检查指标。确定劳动者健康监护的目标疾病和检查指标时，宜基于推导 *Rf*-OEL 时依据的临界不良健康效应，并综合考虑活性药物成分的药理活性和毒理特性、可获取的流行病学资料以及工作场所职业危害监测数据，重点关注活性药物成分的靶器官效应和最敏感的毒性效应，发生意外接触时，宜结合药理学作用机制或靶器官效应进行应急健康检查。

7.3.5 医学追踪和健康报告。宜在个案分析的基础上对目标群体开展持续的医学追踪观察，关注同工种劳动者的急、慢性健康状况的发展趋势，以便早期发现疾病模式。宜建立自我症状检测及报告系统，包括但不限于：活性药物成分相关的急性警示症状的发作，致敏作用以及对呼吸道、皮肤、眼或黏膜等的刺激作用。

7.3.6 职业禁忌证。对有职业禁忌证的劳动者的管理宜结合药品质量管理要求、致敏性以及严重药物不良反应等因素综合考虑，对于存在活性药物成分过敏风险的劳动者，须保护其避免接触致敏物及其结构类似物。上岗前职业健康检查应重点筛查“过敏者”和“易感者”。对处于活性药物成分健康风险中的劳动者宜妥善安置，并采取相应治理措施改善劳动条件。

7.3.7 职业健康档案。用人单位须为可能接触活性药物成分的劳动者建立个人职业健康档案，档案须包含劳动者的职业史、既往史、过敏史（含药物过敏史）、生育史以及活性药物成分的职业接触史，如：活性药物成分的接触信息（包括处理活性药物成分的种类和数量、接触时间和频率、预期接触水平以及个体防护装备的使用情况、意外暴露史等）、症状体征监测信息、作业环境或生物监测信息等。个人职业健康档案须定期更新以保持完整性和连续性。

附录 A
（资料性）
活性药物成分参考职业接触限值的推导

A.1 *Rf*-OEL推导通式如公式（1）所示：

$$Rf-\text{OEL}=\frac{\text{NOAEL}\times \text{BW}}{UF_{(n)}\times MF\times V} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots \quad (1)$$

式中：

Rf-OEL——参考职业接触限值，单位 μg/m^3；

NOAEL——无可见有害作用水平，单位 μg/kg/day；当无法获取 NOAEL 时可使用 LOAEL 替代；

BW——体重，单位kg；体重一般以50 kg～70 kg计；

MF——修正因子，基于专业判断和专家共识考虑的剩余不确定因素，取值范围1～10；

V——劳动者在8h内吸入的空气体积，通常按10 m^3/day计；

$UF_{(n)}$——用于修正推导过程中所涉及的不确定性。

常用的$UF_{(n)}$包括UF_1～UF_6：

UF_1因种间差异引起的不确定性，主要考虑物种之间的外推关系，取值范围为：2～12。从大鼠外推到人，UF_1=5；从小鼠外推到人，UF_1=12；从犬外推到人，UF_1=2；从家兔外推到人，UF_1=2.5；从猴外推到人，UF_1=3；从其他动物外推到人，UF_1=10。

UF_2因种内个体间差异引起的不确定性，主要考虑人群中不同个体的差异。数据直接来自人体试验，从保护弱势群体的角度考虑，一般设定为10。

UF_3因接触持续时间差异引起的不确定性，取值范围为：1～10。研究时间至少为动物寿命的一半（啮齿动物或兔为1年，猫、狗和猴为7年），或涵盖整个器官形成期的生殖研究，UF_3=1；为期6个月的啮齿动物研究，或为期3.5年的非啮齿动物研究，UF_3=2；为期3个月的啮齿动物研究，或为期2年的非啮齿动物研究，UF_3=5；持续时间更短的研究，UF_3=10。

UF_4在非遗传毒性致癌性、神经毒性或致畸性等严重毒性的情况下可应用的因子。在生殖毒性研究中，取值范围为：1～10。与母体毒性有关的胎儿毒性，UF_4=1；无母体毒性的胎儿毒性，UF_4=5；有母体毒性的致畸反应，UF_4=5；无母体毒性的致畸反应，UF_4=10。

UF_5不能确定无可见有害作用水平时可应用的可变因子，如应用 LOAEL 时，根据毒性的严重程度，可以使用高达 10 的因子。

UF_6生物利用度（包括吸收和代谢）的修正系数，解释吸收代谢途径间的差异。在缺乏吸入途径的安全性评估数据和/或数据不充分的情况下，可根据口服生物利用度的校正因子推算吸入途径的暴露限值：口服生物利用度＜1%，UF_6=100；口服生物利用度≥1%且＜50%，UF_6=10；口服生物利用度≥50%且＜90%，UF_6=2；口服生物利用度≥90%，UF_6=1； 在无口服生物利用度数据的情况下，以校正因子100 计算。

A.2 *Rf*-OEL 推导示例

某企业从事某药物的研发，该药物具有抗风湿、抗炎、镇痛和解热等特性。为了保护研发人员，该企业管理人员收集了相关的药理、毒理实验数据，以进一步确定该药物的危害。

在动物实验研究中，重复剂量毒理学研究证明该药物具有胃肠道溃疡和潜在肾毒性。在一般性的临床前动物研究中，没有证据表明该药物对小鼠、大鼠或兔子具有致畸潜力。

在大鼠生殖研究中，该药物的摄入可能会导致妊娠期延长、胎儿存活率降低和宫内生长迟缓。由于这些变化发生在母体毒性剂量下，因此数据并未表明该药物有任何特定的胚胎毒性或胎儿毒性作用。

设置了 3 种不同剂量进行动物实验，其中在剂量为 25 mg/kg 条件下对大鼠重复灌胃给药持续半年，无动物死亡或者发现明显不良反应。在细菌和哺乳动物细胞中进行了相关实验，均没有发现该药物具有导致细胞突变的效果。该药物的口服生物利用度约 80%。

根据附录 A 所示的计算公式，相关参数如下：

UF_1=5，基于大鼠的研究；

UF_2=10，基于个体差异；

UF_3=2，基于 6 个月的啮齿动物研究持续时间；

UF_4=1，基于“与母体毒性有关的胎儿毒性”的严重毒性反应；

UF_5=1，基于 NOAEL 值计算；

UF_6=2，基于生物利用度，以口服途径外推吸入途径；

MF=10，保守取 10；

V=10 m^3/day；

BW=60 kg，中国健康成年人平均体重；

NOAEL=25,000 μg/kg/day；

经过计算 *Rf*-OEL=75 μg/m^3。

全国团体标准信息平台

附录 B
（资料性）
职业接触等级对应的限值范围及危害特征描述

B.1 不同 OEB 对应的 *Rf*-OEL 范围及危害特征描述见表 B.1。

表B.1 不同OEB对应的*Rf*-OEL范围及危害特征

单位：μg/m³

危害特征	OEB1	OEB2	OEB3	OEB4	OEB5
	Rf-OEL≥1000	100≤*Rf*-OEL＜1000	10≤*Rf*-OEL＜100	1≤*Rf*-OEL＜10	*Rf*-OEL＜1
急性效应	轻微	中等	中等/严重	严重	非常严重
慢性效应	轻微	轻微	中等	严重	非常严重
致敏性	无	轻度致敏	中度致敏	高度致敏	高度致敏
致癌性	无	无	无	可能	确认
遗传毒性	无	无	无	可能	确认
生殖毒性	无	无	无	可能	确认
可逆性	可逆	可逆	可能不可逆	可能不可逆	不可逆
说明： 1.缺乏足够的毒理学数据并提示不具有致癌性、遗传毒性、生殖毒性的活性药物成分，可暂时设定默认 *Rf*-OEL 为 10 μg/m³； 2.缺乏足够的毒理学数据，但提示具有致癌性、遗传毒性、生殖毒性或高致敏性的活性药物成分，可暂时设定默认 *Rf*-OEL 为 1 μg/m³。					

附录 C
（资料性）
活性药物成分职业接触等级的控制策略要点

C.1 活性药物成分职业接触等级的控制策略要点见表C.1。

表C.1 活性药物成分职业接触等级的控制策略要点

<table>
<tr><th>控制策略</th><th>OEB1</th><th>OEB2</th><th>OEB3</th><th>OEB4</th><th>OEB5</th></tr>
<tr><td rowspan="4">建筑设计与通风</td><td colspan="2">建筑布局应明确区分生产区与非生产区。</td><td>相关区域宜设计为独立区域，根据风险评估情况可采取建筑分隔、独立通风系统及安全更换型 HEPA 等措施。</td><td colspan="2">相关区域设计为独立区域，采用建筑分隔、独立通风系统及安全更换型 HEPA 等措施，防止活性药物成分对相邻区域的影响。</td></tr>
<tr><td colspan="3">设施通风系统宜考虑单独设计、安装，避免气流进入其他非生产区域产生交叉污染，设施换气次数宜≥6 次/小时。</td><td colspan="2">设施换气次数宜≥8 次/小时，宜采用全新风系统。</td></tr>
<tr><td>/</td><td>/</td><td colspan="3">对于相邻区域，活性药物成分的生产、研发区域宜处于相对局部负压。</td></tr>
<tr><td>/</td><td>/</td><td>/</td><td colspan="2">区域进、出口宜安装供物料和人员出入的气锁间，防止交叉污染，气锁间设置可以互锁的门。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">作业场所与人员进出管理</td><td colspan="2">只有经授权后的人员才能进入相关区域。</td><td colspan="3">相关区域宜安装必要的门禁控制系统，实施人员进出控制，只有经过培训的人员才能被授权进入。</td></tr>
<tr><td>不宜直接对相关区域的表面积尘进行扫除，可通过湿式擦拭或者真空吸尘的方式进行表面污染的清除。</td><td>相关区域的环境及设施、设备表面宜完整、平滑，易清洁。
不宜直接对相关区域的表面积尘进行扫除，可通过湿式擦拭或者使用自带 HEPA 的真空吸尘设备进行表面积尘的清除。</td><td colspan="3">相关区域的环境及设施、设备表面宜完整、平滑，易清洁。
不宜直接对相关区域的表面积尘进行扫除，可通过湿式擦拭或使用自带 HEPA 的真空吸尘设备进行表面积尘的清除。
接触风险较高的作业结束后，宜按照用人单位制定的操作规程进行场地去污和必要的验证。</td></tr>
<tr><td>/</td><td>/</td><td>/</td><td>建议退出更衣时进行雾淋。</td><td>退出更衣时在雾淋的基础上建议增加淋浴措施。</td></tr>
<tr><td>/</td><td>/</td><td colspan="3">对于接触风险可能性高的相关作业，宜制定各类安全操作规程，包括具体操作步骤及关键步骤的操作要求，并对相关劳动者进行专业培训，确保其能有效执行。</td></tr>
<tr><td>/</td><td>/</td><td colspan="3">在作业场所入口或显著位置设置警示标识，在作业岗位的醒目位置设置危害告知卡。</td></tr>
</table>

控制策略	OEB1	OEB2	OEB3	OEB4	OEB5
工艺设备	/	/	宜限制相关的开放式作业，只有在单次操作量很低，员工个体防护设备配备到位，并经过充分评估的情况下，才可以实施。	任何情况下，开放式操作都是被禁止的。所有相关操作都宜采取适当的密闭隔离措施，如手套箱、全封闭物料操作及输送系统等，以防止活性药物成分泄漏到其他区域。 宜对相关区域使用的密闭设备进行密闭性能验证，避免存在泄露的情况。	
	/	/	宜采用带有原位清洗功能的设备。		
	工艺设备通风、除尘、排毒设计宜满足 GBZ1 和环保的相关要求。		设备在设计、安装时还需要考虑 HEPA 的更换方式，宜采用安全更换型 HEPA，降低劳动者的活性药物成分接触风险。		
	/	/	/	/	相关区域在执行上述作业要求的基础上，尽可能采取远程操作的方式，减少劳动者对活性药物成分的直接接触。
	/	/	/	/	设备排气宜设置单独管道，且先经过 HEPA 过滤，不宜与房间排风合并。
局部排风	在处理活性药物成分的相关区域宜安装局部排风系统，局部排风设施的气流方向宜避开劳动者的呼吸区域，活性药物成分释放点的控制风速宜满足 WS/T 757 的要求。		在处理活性药物成分的相关区域宜安装局部排风系统，局部排风设施的气流方向宜避开劳动者的呼吸区域，活性药物成分释放点的控制风速宜满足 WS/T 757 的要求。 排风考虑使用安全更换型 HEPA。	不宜使用局部排风装置，除非该局部排风系统经粉尘密闭性能测试评估有效，并使用安全更换型 HEPA。	宜采取适当的密闭隔离措施，不宜使用局部排风装置。
个体防护	为相关区域劳动者配备适用的个体防护用品，包括工作服、安全防护眼镜和防护手套，并结合定性定量评估结果以及工艺设备的密闭性等进行适当的呼吸防护。				
	/	/	/	可能接触活性药物成分的劳动者宜佩戴双层防护手套。	
	/	/	/	/	临时进入并从事可能接触活性药物成分作业的的劳动者建议考虑更高防护等级的个体防护装备。

参考文献

[1] Naumann BD, Sargent EV, Starkman BS, Fraser WJ, Becker GT, Kirk GD. Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients[J]. American Industrial Hygiene Association Journal, 1996, 57：33-42.

[2] Naumann BD, Sargent EV. Setting occupational exposure limits for pharmaceuticals[J]. Occupational medicine, 1997，12（1）：67-80.

[3] ISPE Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC), 2009.

[4] 国际制药工程协会(ISPE)．制药工程基准指南系列-固体口服制剂（第二版），2009-11．

[5] 国家药品监督管理局．药品生产质量管理规范（2010年修订），卫生部令第79号．

[6] WHO Technical Report Series, No.957. Annex 3 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances.2010.

[7] ISPE Good Practice Guide: Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment (Second Edition)，2012.

[8] EMA guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. 2014，European Medicines Agency (EMA).

[9] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(ICH), Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry, Sep 2016.

[10] ISPE Baseline Guide(Volume7): Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.

[11] NIOSH. Technical report: The NIOSH occupational exposure banding process for chemical risk management. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS(NIOSH) Publication No. 2019-132.

[12] 中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会，中国制药工业 EHS 指南，2020版．

[13] 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)，ICH 协调指导原则，杂质：残留溶剂的指导原则 3C(R8)，2021-4-22．

[14] 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)，ICH 协调指导原则，元素杂质指导原则 Q3D(R2)，2022-4-26．

[15] 国家药监局药审中心．创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则，2022-1-4．

[16] ISPE Good Practice Guide: Containment for Potent Compounds, 2022.

[17] 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)，ICH协调指导原则，质量风险管理Q9(R1)，2023-1-18．

[18] 国家药监局食品药品审核查验中心．药品共线生产质量管理指南，2023-3-6．

[19] GB/T 15692-2008 制药机械 术语

[20] GBZ/T 224-2010 职业卫生名词术语

[21] GB/T 13554-2020 高效空气过滤器