

ICS XX.XXX.XX
CCS X XX

T/CPEA

中国医药企业管理协会团体标准

T/CPEA XXX—20XX

制药行业高活药物风险管控技术规范

Technical Specifications for Risk Management and Control of
Potent Compounds in The Pharmaceutical Industry

(征求意见稿)

2024 - XX - XX 发布

2025 - XX - XX 实施

中国医药企业管理协会 发布

目 次

前 言	2
1 范围	3
2 规范性引用文件	3
3 术语和定义	3
4 高活药物的风险评估	4
4.1 风险信息的收集	4
4.2 高活药物的 OEL 计算	4
4.3 高活药物的 OEB 分级	5
4.4 高活药物的评估	6
5 高活药物的风险管控措施	6
5.1 总则	6
5.2 管控流程	6
5.3 控制措施	7
5.4 高活项目生产过程中的管控	10
5.5 高活应急管理	10
5.6 高活药物的取样检测	10
5.7 文件和记录管理	11
5.8 三废管理	11
5.9 高活 PPE 配置	11
5.10 危险化学品管理	11
5.11 高活药物的灭活方式	11
5.12 高活场地控制措施的有效性评估	12
6 附录相关资料（资料性附录）	13
6.1 附录 A Rf-OEL 公式使用说明	13
6.2 附录 B 药物活性评估表	14
6.3 附录 C 不同 OEB 等级控制措施表	16
6.4 附录 D OEB5 的高活区域的退更流程样例	18
6.5 附录 E 高活药物标签	19
6.6 附录 F 高活药物现场措施评估表	20
参 考 文 献	23

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。

本文件由中国医药企业管理协会提出。

本文件由中国医药企业管理协会归口。

本文件起草单位：华东医药股份有限公司、杭州中美华东制药有限公司、浙江晖石药业有限公司、浙江医药股份有限公司、浙江省应急管理科学研究院、康龙化成(北京)新药技术有限公司。

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。

制药行业高活药物风险管控技术规范

1 范围

本标准规定了制药行业针对高活药物的风险分级原则和方法，针对不同等级接触的 EHS（是环境 Environment、健康 Health、安全 Safety 的缩写）风险，提出防护基本原则和现场管控要求。

本标准适用于开展高活药物相关的生产、研究、检测等活动参照执行。本标准不适用于放射性药品、医疗机构和药房的管理。

2 规范性引用文件

GBZ 2.1-2019 《工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素》

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》

GB 39800.1-2020 《个体防护装备配备规范 第1部分：总则》

3 术语和定义

3.1 参考职业接触限值 Reference Occupational Exposure Limits; Rf-OELs

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：T/WSJD 60-2024, 3.2]

3.2 职业接触等级 Occupational Exposure Band; OEB

基于制药行业原料药、产品及中间体对人体的危害程度进行的分级。是一个系统的过程，利用定性和定量危害信息来选定健康影响终点，从而确定潜在的接触范围或等级。

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、遗传毒性、生殖毒性或属于 OEB4、OEB5 管控的中间体产品或者药物成分。

3.4 化学品安全技术说明书 Safety Data Sheet; SDS

化学品安全技术说明书，亦或称为化学品安全说明书或化学品安全数据说明书。是化学品生产商和进口商用来阐明化学品的理化特性（如 pH 值、闪点、易燃度、反应活性等）以及对使用者的健康（如致癌、致畸、致突变等）可能产生的危害的一份文件。

3.5 全球化学品统一分类和标签制度 Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals; GHS

全球化学品统一分类和标签制度，又称“紫皮书”，是由联合国出版的指导各国控制化学品危害和保护人类健康与环境的规范性文件。

3.6 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：T/WSJD 60-2024，3.4]

3.7 个体防护装备 Personal Protective Equipment; PPE

从业人员为防御物理、化学、生物等外界因素伤害所穿戴、配备和使用的护品的总称。

[来源：GB 39800.1-2020 个体防护装备配备规范 第1部分：总则]

3.8 呼吸防护用品 Respiratory Protective Equipment; RPE

呼吸防护用品是防止缺氧空气和有毒、有害物质被吸入呼吸器官时对人体造成伤害的个人防护装备。

3.9 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未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]

3.10 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]

4 高活药物的风险评估

4.1 风险信息的收集

高活药物风险评估前应了解和收集的相关信息，主要包括：活性药物种类、药理学和毒理学信息、健康损害、可能的暴露途径等评估信息；人员接触方式，最大接触批次量，最大接触时间，辅料成分和占比；国内外相关法律法规、文件、标准、公开发表的文献、指南等信息。

4.2 高活药物的 OEL 计算

在有足够的毒理学数据时，可利用以下公式进行计算。

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

说明：对于动物毒理，如果某物种暂无 NOAEL，可以由其他毒理数据替代（例如 LOEL、LOAEL、HNSTD、MTD 等），但需同时调整 UF (n) 及 MF。对于临床试验，选择临床无效应剂量或最低有效

剂量进行评估。

OEL 值的计算需要由有经验的相关专业人员进行。公式中的各字段说明见附录 A 中的内容。

[来源：T/WSJD 60-2024，附录A]

4.3 高活药物的 OEB 分级

在缺少足够的毒理学数据时，可依据 OEL 值和/或健康危害识别数据进行危害特征（OEB）分级

表 1：依据OEL值和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
Rf-OEL 范围 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	≥ 1000	$\geq 100 \sim < 1000$	$\geq 10 \sim < 100$	$\geq 1 \sim < 10$	< 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	$> 50, \leq 500$	$> 5, \leq 50$	$> 0.5, \leq 5$	≤ 0.5
说明：					
<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 如果可以直接得到 OEL 数据，相关人员需要对 OEL 数据来源的可靠性进行评估。 3. 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。 4. 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。 5. 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，方法包括计算机软件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；如提示有致突变结构警示或 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 					

危害特征	OEB1	OEB2	OEB3	OEB4	OEB5
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。 6. 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软件预测的情况下，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、有害结局路径（AOP）和毒作用模式（MOA）等）进行 OEB 分级。 7. 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（1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ），后续待收集更多可靠数据后重新进行 OEB 分级。 8. OEB 判定全过程均应留有书面记录，并妥善保存。 9. GHS 健康危害分级通过查询毒理学数据库或者物料 SDS 获取。					

[来源: T/WSJD 60-2024, Naumann et al.(1996); Lentz et al.(2019); Ahuja et al.(2021), 附录B, 有修改]

4.4 高活药物的评估

高活药物的 OEL 数据取得对于高活药物的管控至关重要，企业可以建立适合内部的高活药物评估程序，也可参考附录 B 中的内容实施评估，并做好记录。

5 高活药物的风险管控措施

5.1 总则

高活药物使用前需要进行安全评估，明确生产工艺、安全处理工艺、废物处理方法、应急处置等。并应指定场所或人员进行定期的监督检查及评价，属地部门应定期监督检查高活生产人员的操作规范性和隔离设备的密闭性能，针对发现的问题进行系统分析、制定解决方案，减轻人员健康损害。

5.2 管控流程

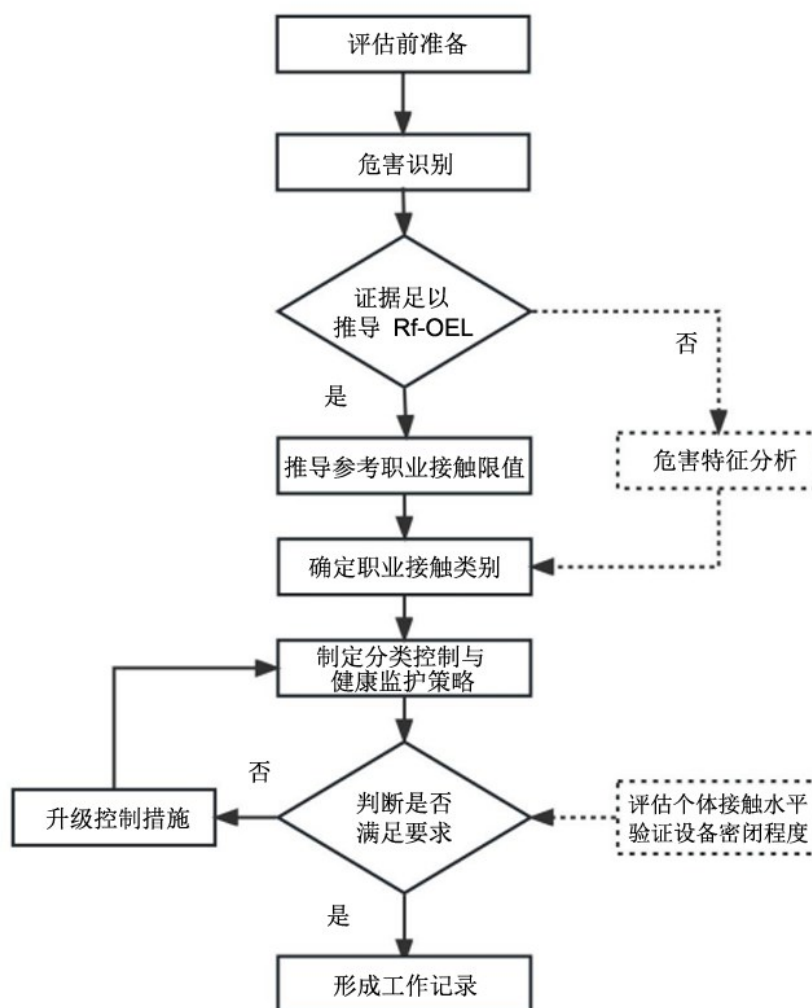


图1 活性药物成分职业接触管控流程

5.3 控制措施

5.3.1 控制措施总体原则

5.3.1.1 企业应优先选用消除手段，避免操作人员对与高活药物的接触。如：自动化工艺、无需物料转运操作的生产设备和管道，或其他无需员工接触药物的设计。

5.3.1.2 尽可能使用低毒性药物代替高活药物，或减少高活药物的使用量或操作时间。

5.3.1.3 如消除和代替手段经评估无法实现时，则应参照附录 C 要求，落实工程控制，管理和个体防护措施。

5.3.1.4 关于高活药物的降级管控。企业实践中可结合药物特点和对风险的把控尺度，采取制定内部标准的形式进行管理。例如，针对常规的高活药物，固体高活药物的单元操作量 $<20\text{g}$ 时，该操作的控制要求可适当降低一个级别。如按附录 C 中 OEB4 的要求，来控制 20g 以下的 OEB5 药物的操作。固体操作量小于 20mg 或药物为水溶液状态，控制要求可以降低两个级别。当高活药物做成为制剂成品，如

胶囊、片剂或液体制剂等时，根据药物被稀释的情况不同，其控制要求可适当降低一到两个管控级别。也有企业基于独立开展或委托第三方开展的系统风险评估情况，再决定采取何种风险管控方式。

5.3.2 厂房布局

5.3.2.1 高活药物生产和储存区域应单独布置，应尽可能采取和周边其他区域进行有效的隔离，避免与其他普通区域混合布置，如果空间和条件允许，高活药物使用和储存区域应单独楼层或者独栋设计。

5.3.2.2 高活区域送排风原则：上送风，下排风或侧排风，确保不经过人体呼吸道。

5.3.2.3 高活区域建筑材料宜选择可充分清洗的材质，并具备防潮功能的墙面、天花板、地面。清洁时照明、门、台面等不可留有死角。

5.3.3 人员管理

5.3.3.1 高活区域实施人员进入管控机制，高活操作人员及辅助人员应在上岗前应完成高活相关的系列培训，并考试合格，方可进入高活区域，上岗作业。

5.3.3.2 需要进入高活区域的非操作人员（如检测、维修、监督检查等）必须由经过培训合格的高活岗位人员全程陪同，佩戴与岗位人员相同的防护，听从操作人员的指引，不得擅自接触设备和物料。

5.3.3.3 高活场地应制定高活门禁管理流程，确保未经许可人员无法进入高活区域。

5.3.3.4 高活场地应根据风险评估结果，确定高活 PPE、更衣和退更流程，并监督操作人员正确使用。

OEB5 的高活区域的退更流程可参考附录 D 中的内容。

5.3.3.5 高活场地还应确定应急情况下（如高活药物泄漏等）高活应急 PPE 选配、更衣和退更流程，从而保证人员安全。

5.3.3.6 针对人员的培训需包含但不限于以下几个方面，定期或在设备/操作/危害/控制措施有变化时开展在岗期间高活培训。

- a. 高活药物危害特性及后果；
- b. 高活进退更流程；
- c. 高活专用设备操作；
- d. 高活管理通用要求；
- e. 高活应急流程；
- f. 个体防护用品正确穿戴流程；
- g. 高活设备清洗流程等；
- h. 高活药物成分及相关废弃物的灭活及处置。

5.3.3.7 进入高活区域的设备检维修人员和取样人员等可能接触高活药物的人员，其培训内容应根据风险评估结果制定。

5.3.4 高活药物管理

5.3.4.1 OEB4 以上高活原料、中间体、成品、样品、标准品、废弃物等均需粘贴高活药物标签（标签式样详见附录 E）。

5.3.4.2 高活项目中使用的非高活原料按照常规物料流程进行管理。

5.3.4.3 高活原料到货后，应由指定的仓库人员检查其外包装的完整性，检查无误后将其转移至高活专

用仓库或仓库中的专用区域，张贴物料标签和高活标签。高活仓库或仓库中的专用区域，应有限制人员进出（如上锁、门禁）的措施。

5.3.4.4 高活中间体及半成品包装流程应尽可能避免接触，如：

- a. 在对应的密闭设备（如隔离器）内将高活产品包装在不易破损的容器内（如瓶子、PE 袋等）；
- b. 将产品通过密闭方式（如连续袋）从密闭设备（如隔离器）中传出；
- c. 将包装好的产品放入指定的包装中并密封；
- d. 将多层包装好的产品放入二级保护容器并粘贴高活标签。

5.3.4.5 高活药物转移时应放入密闭的二级保护容器内，防止转移过程中发生物料泄漏。

5.3.4.6 若高活药物需要在场地间转移，转移时应考虑应急措施，如配备灭活、清洗和吸附剂、应急 PPE、警示标识和警戒线等。

5.3.4.7 高活产品、产生的废弃物等应通过密闭方式（如连续袋）传出密闭设备（如隔离器），宜通过传递窗传出高活区域。传出高活区域前，物料包装外表面应擦拭清洁。

5.3.4.8 高活药物的仓库管理人员和负责转移物料人员，均需要进行高活培训，培训内容与高活药物操作人员相同。

5.3.4.9 剩余高活药物应及时退库或作为危险废物进行处置。

5.3.5 高活设备管理

5.3.5.1 所有工作平台表面应平滑、无孔隙、没有突出物及材质便于清洁。用于高活生产的设备应固定于高活区域使用，不得随意移出。确需移出的应采用经验证有效的灭活清洗后再转出。

5.3.5.2 若高活设备涉及高活固体物料操作（如反应釜、烘箱、三合一等），其真空系统、尾气系统等应安装密封有效的隔离措施，防止高活粉尘进入废气系统中危害人员健康。

5.3.5.3 高活场地常使用的小器具、辅助设备和小型设备应优先使用一次性设备和工器具。

5.3.5.4 高活场地应制定高活设备安全处理流程、操作 SOP（灭活或溶解）和清洗流程（SOP），按要求进行安全处理和设备清洗。只有经过安全处理和清洗合格后的设备方能重复使用。

5.3.5.5 高活场地的一次性设备或工器具使用后，经过安全处理（灭活或溶解）后，按照危险废物处置报废。

5.3.5.6 密闭设备的管理。

5.3.5.6.1 全隔离设备。指高活药物操作的全过程完全物理隔离的设备。如隔离器、连续袋、密闭投料袋、高密闭阀门、便携式带 HEPA 密闭采样器等。

5.3.5.6.2 部分隔离设备。指不完全物理隔离，纯在部分敞开操作，并通过负压来控制职业接触的设备。如带敞开面隔离器、通风平衡罩（VBE）、通风橱、层流罩、真空抽料器等。

5.3.5.7 密闭设备在投入使用前，尤其是用于操作高活药物的密闭设备，应根据用户需求说明（URS）对密闭设备的要求，参照国际制药装备协会（ISPE）相关指南对密闭设备的密闭性能进行现场验收测试（SAT），并根据测试结果确定每台密闭设备进行密闭性能评估的周期。应制定密闭设备密闭性能评估程序文件，对测试结果妥善保存。

在使用密闭设备进行生产前，操作人员应根据批记录要求或操作流程进行设备/系统密闭连接，并完成

设备设施的气密性和手套完整性检查。如无特殊情况，气密性试验宜采用真空方式，只有气密性和手套完整性检查合格后，方可使用。

5.3.5.8 属地部门应制定高活设备设施（如高活设备、硬质隔离器、空调系统、公用工程等）维护保养流程，并定期维护保养。对于设备密封等易损件，建立定期检查和更换程序。对于已经失效或者损坏的，及时更换、报废处理。更换、报废过程应尽可能采用袋进袋出、防扬尘润湿、淬灭清洁等方法后安装新备件。

5.3.5.9 高活防护设备检维修，需在停产过程进行，确保设备清洁干净无高活药物残留，并且转移现场高活药物。

5.4 高活项目生产过程中的管控

5.4.1 生产作业前的管控内容

5.4.1.1 确认真空、尾气吸收、氮气、压缩空气、废液系统、雾淋系统、称重系统、温控系统等就绪。

5.4.1.2 对整个生产系统进行气密性和完整性检查，确认合格后，按照要求准备隔离器内物品并进行操作。

5.4.1.3 对送风、排风系统，压差，HEPA 过滤器等系统进行确认。

5.4.2 生产作业完成后的管控内容。

5.4.2.1 生产废物经安全处理并报废。

5.4.2.2 拆除并报废真空、排空、进料和出料（如果有）等管线的过滤器滤芯。

5.4.2.3 排空废液收集罐。

5.4.2.4 使用设备、隔离器和用具进行安全处理和清洗。

5.4.2.5 报废所有工艺产生的废液、固废、PPE、耗材等。

5.4.2.6 评估废气系统、HEPA 等过滤器的使用情况，是否需要更换。

5.5 高活应急管理

5.5.1 采用管道进行液体物料密闭转移时，一旦出现异常，必须立即关闭管道阀门，并汇报场地负责人，必要时采取应急措施。

5.5.2 液体泄漏，根据不同的泄漏场景选择吸附、二次容纳、收集、灭活等方式。

5.5.3 固体泄漏，针对泄漏的物料先用细水雾润湿，避免扬尘，再进行收集，尽量用密封袋子收集，收集不了的地面表层物料用灭活剂灭活，灭活后的废液尽量收集，并作为危险废物处置。收集不了的少量物料，经灭活物料，经过评估后可进入污水处理系统处置。

5.5.4 物料泄漏较多的时候，首先控制泄漏区域，设置拦截线，控制人员进出。应急人员需要穿戴应急PPE，如防化服、正压式呼吸器，防化手套等。

5.5.5 高活管理场地应辨识各岗位可能存在的高活药物泄漏情况，依据辨识结果，编制应急预案，并至少每年进行一次应急演练，演练过程可用乳糖等替代物模拟高活药物泄漏。

5.6 高活药物的取样检测

应制定高活药物的取样、检测管理流程，优先选用液体分析方法。对于高活样品、中间体和成品，应在高活防护设施内完成样品称量和样品溶液配制。

5.7 文件和记录管理

高活区域的现场记录建议选用远程视频形式进行记录。纸质文件和记录非必要不得带入高活区域。高活区域的纸质记录需要带出时，需塑封后，再经表面灭活。

5.8 三废管理

5.8.1 工艺产生的高活粉尘废气，应经 HEPA 过滤器，含有有机物质的废气，需根据废气性质和浓度设计相应的废气处理设施，生产前进行废气处理设施的检查，保证处理效果。

5.8.2 直接或间接接触高活药物的场地所产生的废水、废气和固废，含有的高活药物成分，在未进行灭活效果验证的情况下，均应再作为危险废物进行处置。

5.8.3 所有高活区域产生的未经灭活的废弃物，均应按照要求粘贴废弃物标识和高活标签，沾染高活药物的固废禁止压缩、破碎，导致高活药物的扩散。

5.8.4 针对高活药物委外处置，需要履行告知义务，与第三方单位废弃物处置单位签订告知书，告知其高活药物的化学性质、对人体的健康危害、应急处置措施、PPE 佩戴要求等，并且督促第三方处置单位对其处置高活药物的人员进行培训，督促其正确处置高活药物。

5.9 高活 PPE 配置

5.9.1 高活场所作业人员的 PPE 配置，应依据场地检测数据，进行需求分析和评价，确保配置符合控制要求，能起到正确的防护作用。PPE 的保护范围应包括头部、眼部、四肢、躯干、脚部等，PPE 材质应匹配防护要求，特殊药物或特殊情况下可佩戴不同材质、两副及以上 PPE。RPE 需依据现场有机蒸汽及粉尘浓度等进行综合评价，选择相应级别的 RPE。

5.9.2 高活区域在非生产时段进入，为防止员工受伤害，建议按照正常 PPE 要求进行穿戴。取样人员、高活设备的检维修人员 PPE 穿戴与操作人员相同。紧急情况下的救援、抢险，需穿戴应急 PPE。

5.10 危险化学品管理

高活场地使用危险化学品，需严格执行国家关于危险化学品的管理要求，并根据场地内的实际使用量，由相应资质的设计院进行专业设计。

5.11 高活药物的灭活方式

高活药物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，往往需要参考高活药物的稳定性数据。对于酸、碱不稳定的结构，可以优选酸破坏、碱破坏，以达到灭活目的；对于热不稳定、光不稳定的结构，可以选择高温、光照破坏，以实现灭活目的；对于具有氧化性、还原性的结构，可以尝试使用还原剂、氧化剂破坏其结构，使其失去活性，以达到灭活目的。高活药物的灭活方式没有统一的标准，需要根据高活药物的结构具体问题具体分析。并根据其稳定性特点，选择一种或几种方式破坏其药效结构或活性官能团的方式，以实现快速灭活的目的。转入生产阶段，需要对灭活的方法进行验证，确保灭活有效性和可实施性。

5.12 高活场地控制措施的有效性评估

高活药物的风险管控，最核心的任务是避免在药物生产、储存过程发生药物与人员的直接接触，从而导致人员受到伤害，因此，针对高活场地管控措施是否到位，是否有效，需要企业建立专门的程序进行管控。高活场地控制措施的有效性可参考附录 F 进行自我评估。

6 附录相关资料（资料性附录）

6.1 附录 A Rf-OEL 公式使用说明

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

Rf-OEL--参考职业接触限值，单位 mg/m³。

NOAEL--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未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。当无法获取NOAEL时可使用可见最小有害作用水平（Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL）来替代。

BW--体重，单位kg。体重以60 kg计（来自我国成年人平均体重数据）。

UF--用于修正推导过程中所涉及的不确定性。常用的UF包括：

UF1--因种间差异而引起的不确定性，主要考虑物种之间的外推关系，取值范围为：2~12。

--UF1=5，从大鼠外推到人；

--UF1=12，从小鼠外推到人；

--UF1=2，从犬外推到人；

--UF1=2.5，从家兔外推到人；

--UF1=3，从猴外推到人；

--UF1=10，从其他动物外推到人。

UF2--因种内差异而引起的不确定性，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。

UF3--因接触持续时间差异引起的不确定性，取值范围为：1~10。

--UF3=1，研究时间至少为动物寿命一半（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；

--UF3=2，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；

--UF3=5，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；

--UF3=10，持续时间更短的研究。

UF4--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。

--UF4=1，与母体毒性有关的胎儿毒性；

--UF4=5，无母体毒性的胎儿毒性；

--UF4=5，有母体毒性的致畸反应；

--UF4=10，无母体毒性的致畸反应。

UF5--未确定无反应水平时可应用的可变因子，在只有LOAEL可用时，根据毒性的严重程度，可以使用高达10的因子。

UF6--生物利用度（包括吸收和代谢）的修正系数，如基于口服生物利用度对OEL进行推导，则：

--UF6=100，口服生物利用度 < 1%；

--UF6=10，口服生物利用度 ≥ 1% and < 50%；

--UF6=2，口服生物利用度 ≥ 50% and < 90%；

--UF6=1，口服生物利用度 ≥ 90%。

MF--修正因子，取值范围1~10。

V--劳动者在8小时内吸入的空气体积，通常按10m³计。

6.2 附录 B 药物活性评估表

部门	评估申请人	联系方式
工艺	区域/场地	
药物名称	药物的 CAS 号	OEL 值 (μg/m ³)
计算 Rf-OEL	是否适用？ <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 NOAEL 值： _____ (μg/m ³) $Rf - OEL = \frac{NOAEL \times BW}{UF_{(n)} \times MF \times V}$ (参考附录 A)	
药物毒理性	(1) OEL 值： _____ (μg/m ³) (2) 急性毒性： <input type="checkbox"/> 类别 1 (H300)； <input type="checkbox"/> 类别 1 (H310)； <input type="checkbox"/> 类别 1 (H330)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H300)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H310)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H330)； <input type="checkbox"/> 类别 3 (H301)； <input type="checkbox"/> 类别 3 (H311)； <input type="checkbox"/> 类别 3 (H331)； <input type="checkbox"/> 类别 4 (H302)； <input type="checkbox"/> 类别 4 (H312)； <input type="checkbox"/> 类别 4 (H332)； <input type="checkbox"/> 轻微； <input type="checkbox"/> 中等； <input type="checkbox"/> 严重； <input type="checkbox"/> 非常严重 (3) 致癌性： <input type="checkbox"/> 类别 1 (H350)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H351)； <input type="checkbox"/> 可能； <input type="checkbox"/> 确认 (4) 基因毒性： <input type="checkbox"/> 类别 1 (H340)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H341)； <input type="checkbox"/> 可能； <input type="checkbox"/> 确认 (5) 生殖毒性： <input type="checkbox"/> 类别 1 (H360)； <input type="checkbox"/> 类别 1A (H360)； <input type="checkbox"/> 类别 1B (H360)； <input type="checkbox"/> 类别 2 (H361)； <input type="checkbox"/> 可能； <input type="checkbox"/> 确认	

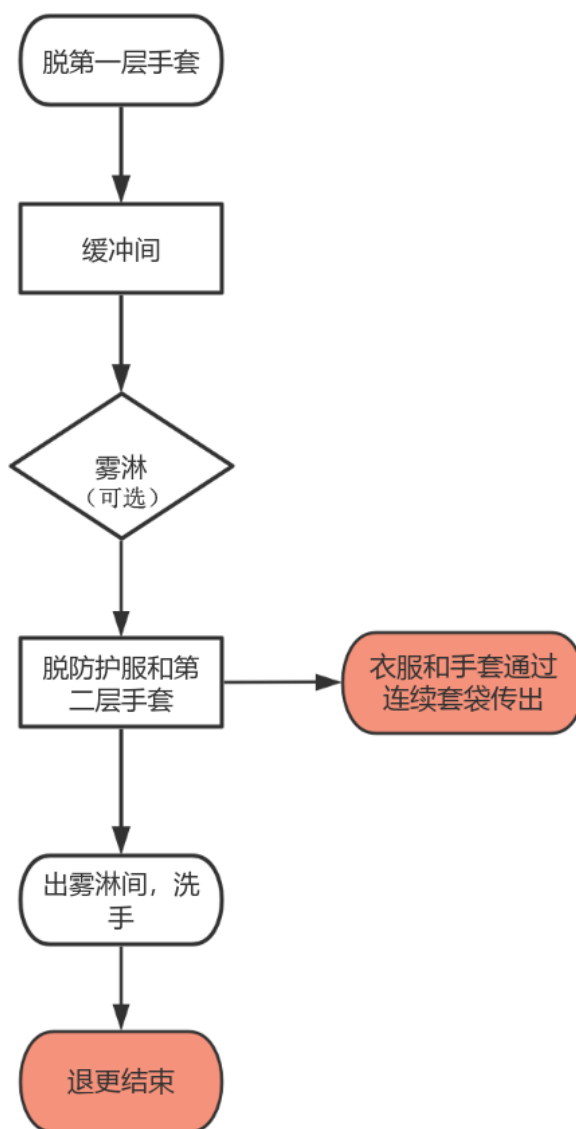
	<p>(6) 致敏性：</p> <p><input type="checkbox"/>类别 1（H317）； <input type="checkbox"/>类别 1（H334）；</p> <p><input type="checkbox"/>类别 1A（H317）； <input type="checkbox"/>类别 1A（H334）；</p> <p><input type="checkbox"/>类别 1B（H317）； <input type="checkbox"/>类别 1B（H334）；</p> <p><input type="checkbox"/>类别 3（H335）；</p> <p><input type="checkbox"/>轻度致敏； <input type="checkbox"/>中度致敏； <input type="checkbox"/>高度致敏</p> <p>(7) 特异性靶向器官毒性（多次接触）：</p> <p><input type="checkbox"/>类别 1（H370）； <input type="checkbox"/>类别 1（H372）</p> <p><input type="checkbox"/>类别 2（H371）； <input type="checkbox"/>类别 2（H373）；</p> <p>(8) 皮肤腐蚀/刺激：</p> <p><input type="checkbox"/>类别 2（H315）； <input type="checkbox"/>类别 1（H314）</p> <p>(9) 眼睛损伤/刺激：</p> <p><input type="checkbox"/>类别 2（H319）； <input type="checkbox"/>类别 1（H318）</p> <p>(10) 慢性毒性：</p> <p><input type="checkbox"/>轻微； <input type="checkbox"/>中等； <input type="checkbox"/>严重； <input type="checkbox"/>非常严重</p>
评估结论	<p>经过评估该化合物是否为高活药物？</p> <p><input type="checkbox"/>否 <input type="checkbox"/>是</p> <p>认定的 OEB 等级是：</p> <p>（<input type="checkbox"/>OEB1； <input type="checkbox"/>OEB2； <input type="checkbox"/>OEB3； <input type="checkbox"/>OEB4； <input type="checkbox"/>OEB5）</p> <p style="text-align: right;">评估人： 日期：</p> <p style="text-align: right;">审核人： 日期：</p> <p style="text-align: right;">批准人： 日期：</p>

6.3 附录 C 不同 OEB 等级控制措施表

接触控制	涉及因素	OEB1	OEB2	OEB3	OEB4	OEB5
工程控制	生产区非生产区布局	分开布置		建议独立区域，建筑分隔	独立区域，建筑分隔	独立区域，建筑分隔
	密闭隔离要求	任何可将员工接触水平控制在接触限值以下的措施。	任何可将员工接触水平控制在接触限值以下的措施。	部分隔离设备。限制开放作业	全隔离密闭设备。	全隔离密设备。
	局部排风系统	需提供局部排风系统，排风前经过过滤或水洗。	需提供局部排风系统，排风前经过过滤或水洗。	局部排风系统用于增强控制时，应采用安全更换型过滤器，并使用连续袋拆装废弃过滤器。	禁止将局部排风作为排除密闭隔离设备的措施。当局部排风系统用于增强控制时，排风需经过 HEPA 过滤，并采用安全更换型过滤器，并使用连续袋拆装废弃过滤器。	禁止将局部排风作为排除密闭隔离设备的措施。当局部排风系统用于增强控制时，排风需经过 HEPA 过滤，并采用安全更换型过滤器，并使用连续袋拆装废弃过滤器。
	整体通风系统	通风系统，建议单独设置管道负压。	通风系统，建议单独设置循环通风系统+过滤器管道负压。	建议独立通风系统 循环通风系统+过滤器管道负压。 建议采用安全更换型 HEPA 换气次数宜≥6次/h 建议全新风系统。	独立通风系统 循环通风系统+HEPA 过滤器。 管道负压 采用安全更换型过滤器 换气次数宜≥8次/h 全新风系统。	独立通风系统 优先选择单向通风系统排风经过 HEPA 过滤 使用循环通风系统时，回风前必须经过双层 HEPA 过滤管道负压 采用安全更换型过滤器 换气次数宜≥8次/h 全新风系统

	操作区域	常规区域 操作区域相对负压	压差控制（污染区域相对其他区域负压） 人流物流气闸	压差控制（污染区域相对其他区域负压） 人流物流两道气闸 设置雾淋
	人流和物流通道	不需要	空间允许的情况或新厂房设计，分开设置	分开设置 空间允许的情况或新厂房设计时，人流的进更和退更区域应分开设置
	三废灭活处置	不需要	出部门前需灭活 固废禁止破碎、挤压	
管理措施	培训	常规培训		常规培训 高活培训
	文件	不需要	风险高的相关作业建议制定操作规程	风险高的相关作业需制定操作规程 需制定更、脱衣流程
	人员控制	不需要	建议设置门禁，控制人员进出。	设置门禁，只有经授权后的人员才能进入相关区域
	设备清洗	常规清洗		清洗前安全预处理，如淬灭、灭活、溶解等
个人防护措施（PPE）	工程措施满足防护要求，员工接触水平低于接触限值。	防尘口罩或半面罩（带滤棉） 防护手套 防护眼镜 工作服或洁净服	防尘口罩或半面罩（带滤棉） 防护手套 防护眼镜 一次性防护服	防尘口罩或半面罩（带滤棉） 双层防护手套 防护眼镜 一次性防护服
	工程措施不能满足防护要求	防护手套 防护眼镜	双层防护手套 防护眼镜	
		防尘口罩或半面罩（带滤棉） 工作服或洁净服	正压式呼吸器 一次性防护服	
应急 PPE	---	防尘口罩或半面罩（带滤棉） 防护手套 防护眼镜 一次性防护服	正压式呼吸器 防化服 防化手套	

6.4 附录 D OEB5 的高活区域的退更流程样例



6.5 附录 E 高活药物标签

图 E.1 OEB5 物料标签



图 E.2 OEB4 物料标签



图 E.3 可选的 GHS 标签



	<p>人流/物流是否分开设置？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p> <p>更衣、退更是否分开设置，单向流更衣？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p> <p>退更的控制措施：<input type="checkbox"/>雾淋系统； <input type="checkbox"/>风淋系统； <input type="checkbox"/>浴室； <input type="checkbox"/>普通更衣室</p> <p>实验室记录的控制措施： _____</p>
个人防护用品	<p><input type="checkbox"/>正压式呼吸器； <input type="checkbox"/>防尘/毒全面罩； <input type="checkbox"/>防尘/毒半面罩； <input type="checkbox"/>N95 防尘随弃口罩； <input type="checkbox"/>N90 防尘随弃口罩； <input type="checkbox"/>N100 防尘随弃口罩； <input type="checkbox"/>密闭防尘眼镜</p> <p><input type="checkbox"/>普通工作服/洁净服； <input type="checkbox"/>一次性防护服</p> <p><input type="checkbox"/>单层防护手套； <input type="checkbox"/>双层防护手套</p>
三废处理	<p>废水/液是否收集灭活？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p> <p>废气进入处理系统是否经过高效过滤器？ （高效过滤器过滤效果须达到 99.995%以上） <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p> <p>固体废物是否作为危险废物处置？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p>
操作规程	<p>是否制订有密闭设施的操作规程以及维护保养制度？ <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>是否制订有劳保用品的操作规程以及维护保养制度？ <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>是否制订有更衣的管理制度？ <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p>
物料存储	<p>存储区域是否上锁？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p>
应急处理	<p>是否制定有应急预案？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p> <p>应急预案是否每年进行演练？ <input type="checkbox"/>是； <input type="checkbox"/>否</p>
培训	<p>密闭设施的培训： <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>劳保用品的培训： <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>更衣流程的培训：<input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>高活药物控制措施的培训： <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p> <p>应急措施和流程的培训： <input type="checkbox"/>全部有； <input type="checkbox"/>全部无； <input type="checkbox"/>部分有： _____</p>

参 考 文 献

- [1] GBZ 2.1-2019, 《工作场所有害因素职业接触限值 第1部分: 化学有害因素》[S].
- [2] GB 39800.1-2020, 《个体防护装备配备规范 第1部分: 总则》[S].
- [3] National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention. *The NIOSH Occupational Exposure Banding Process for Chemical Risk Management* [M].
- [4] International Society for Pharmaceutical Engineering. *Containment for potent compounds* [M].
- [5] 中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会. 《制药工业 EHS 指南》(2020 版) [G].
- [6] 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》[S].
- [7] Sargent EV, Kirk GD. (1988) *Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. Am Ind Hyg Assoc J, 49:309-313.*
- [8] Naumann BD, Silverman KC, Dixit R, Faria EC, Sargent EV. (2001) *Case studies of categorical data-derived adjustment factors. Human Ecol Risk Assess, 7:61-105.*
- [9] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2017. *Baseline pharmaceutical engineering guide, Volume 7, Risk-based Manufacture of Pharmaceutical Products: a guide to managing risks associated with cross-contamination. Ed. 2. available at: <http://www.ispe.org/baselineguides/>.*