

高薬理活性医薬品の封じ込め技術

Containment Technology for High Potency Active Pharmaceutical Ingredients

高橋 佑子 株式会社 IHI プラントエンジニアリング 医薬・ファインケミカル事業部技術部
鈴木 新吾 株式会社 IHI プラントエンジニアリング 医薬・ファインケミカル事業部技術部 部長
八田 暢哉 株式会社 IHI プラントエンジニアリング 医薬・ファインケミカル事業部 事業部長

近年、がん疾患に関する新薬開発品目数は増加傾向にあり、より有効な薬の開発に期待がもたれている。しかし、効果の高い合成化学物質であるということは、非常に強い薬理活性があるため、患者にとって治療に有効である一方、医薬品製造現場の作業者にとっては健康障害を引き起こす可能性が高い物質といえる。また、製造上極少量でもほかの薬に混入することが許されない。薬の作り手・使い手の両者が、安心して扱える薬を製造するうえで必要となる技術について紹介する。

Throughout the past few decades, the number of newly developed cancer medicines has been on the rise. It is increasingly anticipated that more effective medicines will be developed in the near future. Highly effective synthetic chemicals, however, while providing great benefits in the treatment of cancer, are also potential health hazards to the operators in the production process due to their strong pharmacological activity. The contamination of other products by even residual amounts must be strictly prevented. This report gives an outline of the containment technology that is so crucial for the safe production of medicines from which both users and manufacturers can benefit.

1. 緒言

医薬品はニーズの高まりによって開発・生産が推進されるため、近年では高血圧症、糖尿病などの生活習慣病の医薬品は、広く普及し利用できるようになった。一方、薬の普及が不十分な分野の代表として抗がん剤があるが、現在は開発が進み、治験や上市段階にきている⁽¹⁾。抗がん剤の多くはもともと薬理活性の高い医薬品であるが、より有効性の高い抗がん剤の開発を目指しているため、さらに高活性の物質となることは避けられない。

このように高薬理活性医薬品の取扱いが増加するにつれて、交叉汚染（他製品への混入による製品品質への影響）、健康障害（作業者への曝露）、環境汚染が課題として挙がってきている。これらのことから薬理活性の高い粉体（ケミカルハザード物質）が飛散、浮遊しないための対応として封じ込め技術が必要とされる。

2. ハザード物質の管理区分

製造現場の空气中に浮遊しているハザード物質の許容量は OEL（Occupational Exposure Limits：許容曝露限界）で示される。OEL とは、一般的に作業時間の加重平均で表され、対象となるハザード物質が空气中に浮遊している雰囲気内で、作業者が 1 日当たり 8 時間にわたって作業した場合に、ハザード物質の濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての作業者に健康上の悪影響がみられないと判断される限界の濃度である。

OEL を管理するに当たっては、危険度の高さに応じて区分されたバンドが用いられており、日本で一般的に使用されているものとして、第 1 表に示す ISPE（国際製薬技術協会）日本本部が発表した 6 段階（カテゴリー）の区分がある⁽²⁾。

高薬理活性物質の取扱いが増えてきていることから、最近の引き合いでは最も厳しいレベルであるカテゴリー 6

第 1 表 許容曝露管理区分⁽²⁾
Table 1 Category and corresponding OEL⁽²⁾

カテゴリー	1	2	3	4	5	6
OEL ^{*1} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	> 1 000	1 000 ~ 100	100 ~ 10	10 ~ 1	1 ~ 0.1	0.1 >

(注) *1：OEL の項目のみ抜粋

への対応要求が増加している。この $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とはどの位のレベルかを例えると、東京ドームの空間に 0.124 g の物質をまき散らすことと同じで、極めて僅かな量であることが分かる。

3. 封じ込め設備の紹介

封じ込め対応は、一次封じ込め、二次封じ込めによって行われる。一次封じ込めは、粉じんの発生する可能性がある箇所から作業者を分離・隔離することを目的にアイソレータなどの封じ込め機器が使用される。二次封じ込めは、一次封じ込めの機器の外側にある空間や建物を外部環境から分離・隔離する方法である。

以下、封じ込め対応として使用される代表機器を紹介する。

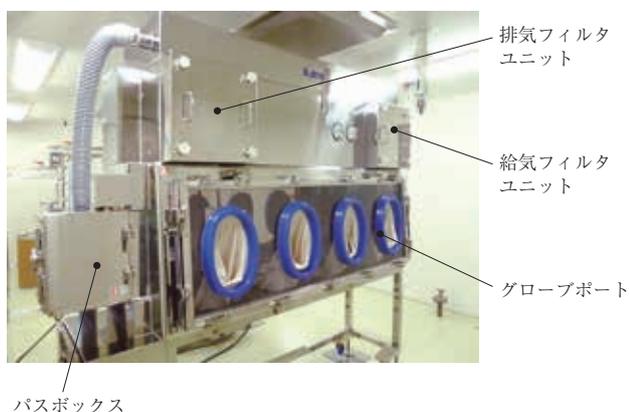
3.1 一次封じ込め

3.1.1 アイソレータ

アイソレータは危険・有害性のあるハザード物質から作業者を保護するため、気密性のある箱状の本体と内部作業用のゴム製グローブで構成される。医薬品の品質維持のための無菌アイソレータの場合は陽圧下で使用されるが、ハザード物質を取り扱うためのアイソレータの場合は周囲への漏えいを考慮し陰圧下で使用される。

(1) リジッドアイソレータ (第1図)

開閉可能な扉が操作面にありグローブが取り付けられ、内部を見ながらグローブ越しに操作を行う。ハザード物質が内部から漏えいしないように給排気ラインには HEPA (High Efficiency Particulate Air) フィルタ ($0.3 \mu\text{m}$ の粒子を 99.97% 以上捕集可能) が取り付けられている。特に高ハザード物質を取り扱う場合、排気 HEPA フィルタの破損によって外部



第1図 リジッドアイソレータ
Fig. 1 Rigid isolator

にハザード物質が飛散することを防止するため、バックアップ用としてフィルタを2段設ける(ダブル HEPA フィルタ)。粉体取扱い後は内部の洗浄を行う必要があり、付属している洗浄ノズルやガンによる洗浄は、交叉汚染を防ぐうえでも重要となる。

(2) フレキシブルアイソレータ (第2図)

フレキシブルアイソレータは、ポリエチレンなどのフィルムから作成されたテント状のバッグのため、操作が行いやすく腕の可動範囲も広がる。またリジッドアイソレータと異なり、使い捨て(ディスポーザブル)タイプとして使用され、洗浄が不要である点から取扱数が増えてきている。

(3) BI/BO (バグイン/バグアウト) ポート, パスボックス

アイソレータの側面には、BI/BO ポート, パスボックスが付属し、アイソレータ内で使用する道具, 原料などの出し入れを行う。

3.1.2 スプリットバタフライバルブ (SBV) (第3図)

SBV は、開閉レバー付きの駆動機構側をアクティブバ

BI/BO (バグイン/バグアウト) ポート



第2図 フレキシブルアイソレータ
Fig. 2 Flexible isolator



第3図 スプリットバタフライバルブ
Fig. 3 Split Butterfly Valve (SBV)

バルブ、もう一方をパッシブバルブと呼び、両方の弁体が合体・回転し、初めてバタフライバルブとして機能する。より高い封じ込めレベルが求められる場合は、集じん機能が付いたエアブローを行う装置を併用し、使用後 SBV の開放時の粉じん飛散・浮遊を低減できるタイプを使用する。

使用方法の一例としては、SBV のパッシブバルブにフレキシブルバッグやボトルを取り付けることで、反応槽などに取り付けたアクティブバルブ経由で粉体の投入を行うなどがある。

3.2 二次封じ込め

二次封じ込めは、部屋のレイアウト、気流、室間差圧などによって、人・物・空気の移動に伴いハザード物質が外部に漏れいし、交叉汚染などしないよう防止することを目的とする。その際、空調管理がキーとなるが、その代表例を以下に挙げる。

3.2.1 HEPA フィルタ（排気フィルタユニット）

製造室からの排気口には、漏れいしたハザード物質が空調ダクト経由で外部に流出しないよう、HEPA フィルタを設置する。アイソレータと同様、ダブル HEPA フィルタタイプを設置する。高い封じ込めレベルが求められる場合、完全性試験（フィルタの性能、ろ過品質の確認）に合格したフィルタを使用する。

3.2.2 室圧の管理

封じ込めが必要となる部屋の場合、外部への漏れいを考慮し陰圧下にすることが重要であるが、陰圧の場合、入退室経路から気流に乗って異物の流入が起り、交叉汚染の原因となってしまう。このため、廊下に対しては陽圧にすることが望ましく、相反する要求となる。そこで、製造室と更衣室の間に室圧の調整目的の部屋（AL：Air Lock）を設ける方法が採られる。各部屋間の室圧差は一般的に 5～15 Pa とし、室圧の山谷を付けることで、気流方向の管理も行える。

3.2.3 換気回数

浮遊粉じんの部屋内での滞留を低減するため、換気回数を多くすることで対応できるが、空調の運転費のコストアップにつながるため、適切な回数を設定する必要がある。

4. 封じ込め設備構築上の課題

3章で挙げた封じ込め設備をどこに採用し、封じ込め機能を満足させたいうえでいかにコストも抑えるかが、ケミカ

ルハザード対応プラント構築上のポイントとなる。

封じ込め設備選定の大きな流れとしては、まずハザード物質が曝露する可能性のある作業において、ハザード物質の取扱量と飛散のしやすさから曝露度合いのレベル分けを行う（第2表）⁽³⁾。

次に第3表⁽³⁾に示すように、設定された OEL と曝露度合いのレベルから、曝露度合いが高く、かつ OEL の小さい組み合わせ（例：EPS4、D が交差）では、封じ込め性能の高い封じ込め設備（設備グレード4）となり、曝露度合いが低く、かつ OEL の大きい組み合わせ（例：EPS1、A が交差）では、封じ込め性能が低い設備（設備グレード1）となるようなマトリクスを作成し、この区分に沿って設備を選定する（第4表）⁽³⁾。一般的には封じ込め性能が高い設備ほどコストが高いため、このような手段で設備選定をすることは、コスト的にも適正な設備の選定につながるうえ、設備を構築するうえで論理的であり説明もしやすいことから、有効な手段といえる。

しかし、上記選定方法にも下記のような問題がある。

- (1) ハザード物質の飛散のしやすさは、粉体か液体か、粉体の場合ペレット状／粒状／微粉などの形状

第2表 曝露度合い（EPS）の設定⁽³⁾

Table 2 Definitions of Exposure Predictor Solid Bands based on amount and exposure potential⁽³⁾

取扱量 (単位)	飛散の度合い		
	低い	中程度	高い
少量 (mg/g)	EPS1	EPS1	EPS2
中量 (kg)	EPS2	EPS3	EPS3
多量 (t)	EPS2	EPS4	EPS4

(注) EPS：Exposure Predictor Solid Bands
(曝露度合い)

第3表 曝露度合いと封じ込め装置区分の関連性⁽³⁾

Table 3 Relationship between Exposure Predictor Solid Bands and containment equipment grades⁽³⁾

ハザード グループ	OEL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	設備グレード			
		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
A	> 1 000	1	1	1	2
B	100 ~ 1 000	1	1	2	3
C	10 ~ 100	1	2	3	4
D	1 ~ 10	2	3	4	4

第4表 封じ込め装置区分に対する具体的な設備例⁽³⁾

Table 4 Containment equipment grades with specific examples⁽³⁾

設備グレード	設備例
1	一般空調
2	局所排気、部分封じ込め、気流管理
3	封じ込め
4	専門家の助言を求める領域

から判断されるが、大まかな分類しかできない。

(2) 封じ込め性能に応じた設備を選定することになっているが、一般的に性能を保証した設備が売られているわけではなく、どちらかという、適正な使用方法で使用すれば目標とした封じ込め性能に合致した設備としての使用実績があるため採用可能である、という論法である。このことは、封じ込め設備へのハザード物質取り込み方法や作業者の作業内容などの運用によって封じ込め性能に影響を与えるため、最終的には模擬粉による封じ込め性能確認テストで確かめてみないと性能が実証できない。つまり一概に対応設備が決まるものでもなく、また一般的な実績が当てはまるとは限らない。

(3) 特に原薬プラントにおいては、製品に含まれる原薬成分の質量が一般的に mg 単位であることから、生産量が少なく、粉体の取扱いは人手作業が主体という特徴があり、操作性は機器選定の重要なポイントであるべきだが、この設備選定方法において操作性は考慮されていない。

このように、上記で紹介した設備選定方法によって簡便に設備を構築することが可能に見えるが、レベル分けや区分に当てはめるためには多くの知見が必要であり、それがなければ裏付けの希薄な設備構築となってしまうことから、封じ込め機器の選定は簡単にはできないのが実情である。

5. 医薬封じ込め技術実験室の紹介

上記課題の解決策として、株式会社 IHI プラントエンジニアリング (IPEC) では医薬封じ込め技術実験室 (以

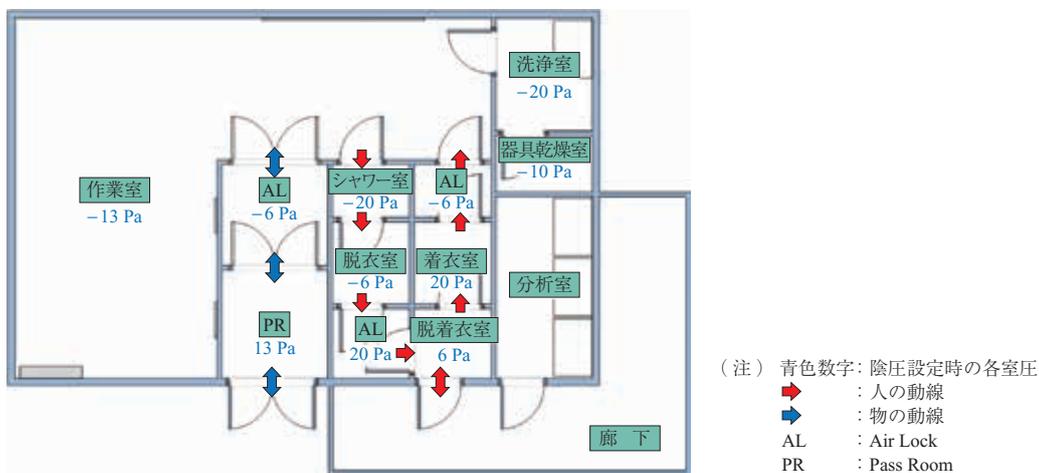
下、実験室と呼ぶ) を開設している (IHI 横浜事業所内)。

実験室は、カテゴリ-6 (OEL $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満) 対応のクリーンルームと同等な機能 (カテゴリ-6 対応ではあるが、実際にはハザード物質は取り扱わず、ラクトースをはじめとする安全な模擬粉体を使用する) をもたせており、作業室の陰圧運転、作業室の入退室経路の複数室化による AL・室間差圧の設置、空調給排気への HEPA フィルタ設置 (排気側はダブル HEPA) など二次封じ込め対応も採られている (第 4 図)。

作業室内にはさまざまな封じ込め設備を保有しており、「実績に基づく設備提案/お客さま目線での設備提案をするための検証設備」というコンセプトに基づき、封じ込め設備の性能確認、設備の操作性確認・運用方法の追求、封じ込めに関するお客さまの課題解決のサポートを行っている。

また「お客さまと IPEC による設備イメージの具体化を図るための設備」というコンセプトも掲げており、封じ込め関連機器の展示・デモンストレーション・お客さまによる操作確認、施工見本の展示、模擬粉による操作シミュレーションに対応可能であり、これらを体感型ショールームと称している。ただ実験するだけでなく、体感型ショールーム機能をもたせることによって、基本計画・基本設計時という初期設計段階において、機器の操作感の確認などができるため、IPEC とお客さま間で言葉では表しきれない設備イメージの統一を図ることが可能となっている。

対応可能な模擬粉による操作シミュレーション例としては以下のものがある。



第 4 図 医薬封じ込め技術実験室のレイアウト
Fig. 4 The layout of the laboratory

- (1) アイソレータを使用して模擬ろ過乾燥機からの粉体のかき出し操作
- (2) アイソレータや SBV を使用して模擬反応槽への粉体投入
- (3) ファイバードラムからアイソレータへの粉体搬入, ひょう量作業, BI/BO ポート・SBV を使用した搬出

6. 結 言

IPEC では設備を納めるだけのエンジニアリング会社でなく, 自らがユーザとなることで, 各種操作時における封じ込め設備の運用の理解を進め, より多くの実績に基づく, そして実際に封じ込め機器を使い込んだお客さま目線による設備提案の実施を進めている。言い換えれば, 運用について理解するということは, 操作手順の確認はもちろん, ハザードリスクアセスメントの際の課題の抽出や推奨対応策の立案など, 想像ではなく実際の経験から得られる内容を設計に盛り込むことが可能である。

当実験室では User Oriented Containment Technology を合言葉に, 封じ込め機器の利用者を志向した, お客さまに優しい封じ込め技術の提供をすることによって, この設備を活用されることで生まれた最新の薬が患者さんに届くことを目指し活動している。

参 考 文 献

- (1) 藤川 誠: アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況 - 2013 年の動向 - 政策研ニュース No. 41 2014 年 3 月
- (2) ISPE 日本本部 Containment COP: 医薬品製造における封じ込め技術紹介 第 1 章 ベースとなるリスクマネジメント PHARM TECH JAPAN Vol. 25 No. 3 2009 年 3 月 pp. 417 - 421
- (3) 木須直子, 上田朋恵, 寺田 竜, 宮台 博, 山内 幹人: 製薬機器の粒子封じ込め (コンテインメント) 性能評価 SCAS NEWS 2013-I Vol. 37