

高活性医薬品取扱い施設における薬塵封じ込め性能モニタリングシステムの開発

田中 勲 (技術研究所) 阿部 公揮 (技術研究所) 山田 容子 (技術研究所) 山口 一 (技術研究所) 坂本 禎志 (エンジニアリング事業本部) 須賀 康之 (エンジニアリング事業本部)

Development on Assessing the Particulate Containment Performance in Facility for High Potent Pharmaceutical Compounds

Isao Tanaka, Koki Abe, Yoko Yamada, Makoto Yamaguchi, Teiji Sakamoto and Yasuyuki Suga

高活性医薬品の生産・研究施設では、製品へのコンタミネーション防止・作業者の健康被害の防止・環境汚染への配慮の観点から製造装置と設備における薬塵の封じ込め対策が重要である。封じ込め対策の評価は通常、ISPE SMEPACのガイドラインにしたがって行われるが、結果を得るまでに数日を要する場合も多い。著者らは封じ込め性能を現地でリアルタイムにモニタリングする方法として、蛍光性模擬粉体と蛍光粒子検出装置からなるシステムを考案し、その有効性を検討してきた。さらに、実際に使用される封じ込め装置を対象にモニタリングの実用性を検証した。その結果、オンサイト・リアルタイムに封じ込め性能を評価する本モニタリングシステムの有効性が確認された。

In facilities where high potent pharmaceutical compounds are treated, it is important to take measures for the containment of compound particles, in order to prevent product contamination, worker's health damage and environmental pollution. The ISPE SMEPAC guideline is generally known as the standard measure for evaluating containment performance, but in those procedures it often takes a few days or more until the analytical results are obtained. In this study, we ran some trials to develop a technique for on-site measuring that can monitor the particle concentration of pharmaceutical compound dust in the air in real-time. We prepared novel fluorescent surrogate particles, and investigated the detective performance of the system composed of those same particles and their measurement equipment. We also evaluated the applicability of the system for containment facility which would be practically-used on site. It has been concluded that this measuring technique could be applied to monitoring the containment performance of high potent pharmaceutical compounds on-site in real-time.

1. はじめに

高活性医薬品とは抗がん剤やホルモン剤等に代表される人体への作用の強い医薬品であり、極微量(主に $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下)の気中濃度で人体に何らかの生理活性作用をもたらすものとされている^{1),2)}。このため、生産施設では製品へのコンタミネーション防止・作業者の健康被害の防止・環境汚染への配慮の観点から、製造装置と設備における薬塵の封じ込め対策が重要である。例えばCOSHH(英国の健康有害物質管理規則)では物質の危険有害性をOEL(Occupational Exposure Limits、職業曝露限界)から数個のグループに分け、その取扱量と飛散しやすさの程度に絡めて必要とされる封じ込めのグレードを決めている¹⁾⁻³⁾。現在、封じ込め・飛散量評価方法として標準とされ

るISPE SMEPACガイドライン^{4),5)}では、実薬の代替に主にラクトース等の模擬粉体を使用し、これを用いて作業を行い、その際に飛散したり周囲に付着したりする粉体をサンプリングし定量分析を行う。ただし、一連のサンプリング～分析～解析作業には数日を要する場合も多いことが経験される。これに対して著者らは簡便に現地でリアルタイムに近い状態で薬塵の濃度・飛散挙動をモニタリングすることが可能な手法の開発を検討してきた。

本報では、モニタリングシステムの原理と利用イメージを示した後、システムの特徴⁶⁾⁻⁹⁾を紹介する。すなわち、新規模擬粉体としての蛍光化ラクトースの調製条件とその被検出・諸特性の実験検討結果、および封じ込め実機を用いたモニタリング作業の実施による実用性検証結果について報告する。

2. モニタリングシステムの原理と利用イメージ

図-1 にシステムの原理を示す。模擬粉体として一般的に利用されているラクトース粒子表面に蛍光性微粒子を複合化した“蛍光性模擬粉体”を新規に開発した。さらに、この新規模擬粉体を“蛍光粒子検出装置”で測定する。この装置は一般の光散乱方式によるパーティクルカウンターとして粒子の大きさと個数を測定できると同時に、その粒子に特定波長の光を照射し励起させて蛍光性粒子か否かを検出する機能を有する。ラクトースは蛍光性粒子として検出されないが、蛍光性模擬粉体は検出され、1秒ごとの粒子数データが得られる。OEL等の管理濃度との比較により、オンサイトで封じ込め性能を判断することが可能になると考えられる。すなわち、新規蛍光性模擬粉体を発塵させ、生産装置内から漏れ出した粒子濃度を蛍光粒子検出装置でリアルタイムに測定するというシステムである。さらに、モニタリングの対象を蛍光粒子に絞っているので生産装置周辺のバックグラウンドとなる他の非蛍光粒子濃度の影響をキャンセルできることも大きな特徴であると考えている。

図-2 に利用方法のイメージを示す。例えば、検出装置から伸ばしたサンプリング用のプローブを、室内雰囲気→作業者口元→グローブのパッキン、のようにスキャンしながらデータを取り、発塵の有無をモニタリングすることによってオンサイトで発塵場所を特定することが可能となる。また、連続した作業A→B→Cの間、継続してモニタリングすることで発塵の多いプロセスを特定でき、管理ポイントを明確にすることができると考えられる。したがって、従来方法(ISPE SMEPAC)に必要な多くの作業を省略し、簡便に現地でリアルタイムに近い状態で封じ込めの評価を実施できるシステムといえる。

3. 蛍光性模擬粉体の調製と諸特性

3.1 実験

3.1.1 使用材料

蛍光性模擬粉体の調製および検出性の評価には、ラクトース(MEGGLE製 SorboLac 400、粒子径 32 μm 以下)および蛍光性粉体(食品添加物リボフラビン、関東化学製、平均粒子径 5 μm、以後、蛍光物質と記す)を使用した。

3.1.2 検討項目および装置と方法

1) 蛍光性模擬粉体の調製

ラクトースへの蛍光物質添加濃度を 0, 0.001, 0.01, 0.1, 1 重量%と変化させて樹脂製袋内で各々を混合した。これら混合物を乾式粒子複合化装置・奈良機械製作所製ハイブリダイザー¹⁰を使用して処理を行った。処理時間は 3 分, 10 分, 20 分とした。この装置内での処理により、混合粉体は解砕・粉砕の過程を経て、核となる大粒子表面に微小粒子が均一に付着した複合粒子が調製される。

2) 粉体特性

粒子形状観察と粒度分布測定を走査型電子顕微鏡およびレーザー散乱型粒度分布測定装置を使用して実施した。また、発塵性はダストメータ(ホイバツハ製)を使用し、DIN 55992-1 に従い空気流通時の粉体の飛散質量を測定することによって評価した。

3) 被検出性の評価

混合複合化した粉体 0.3 g を 500 mL の樹脂製容器中で振盪し発塵させ、その際の容器内上部に浮遊し

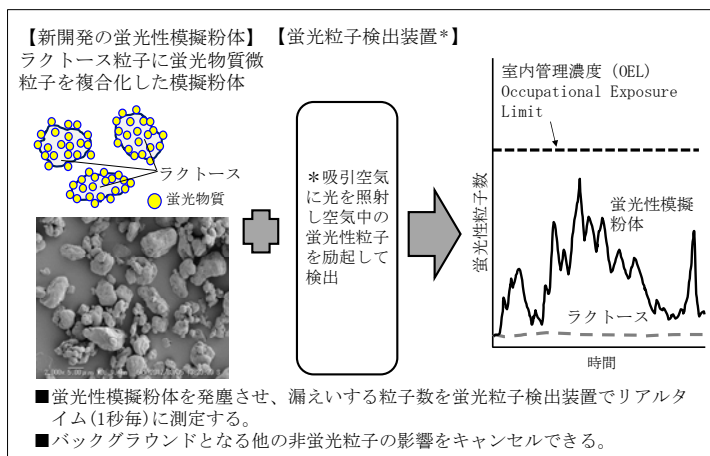


図-1 モニタリングシステムの原理

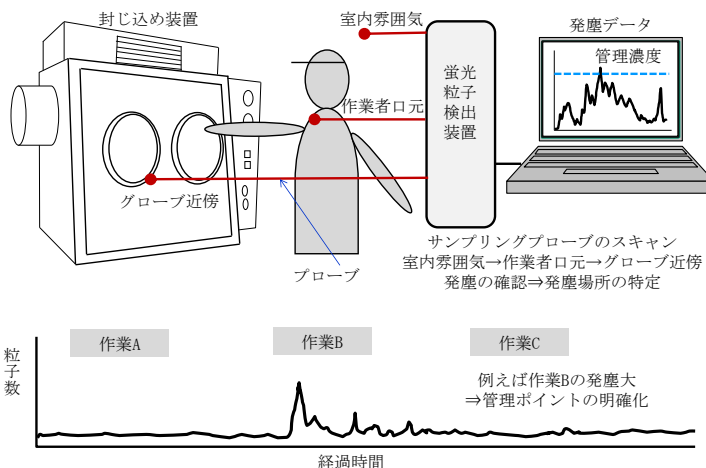


図-2 モニタリングシステムの利用イメージ

た塵埃量を図-3に示すように蛍光性粒子用検出装置（アズビル IMD-A(Instantaneous Microbial Detection)、以後、蛍光粒子検出装置と記す）で吸引（1.15 L/分）サンプリングして測定した。なお、ここで使用した蛍光粒子検出装置は、元々、空気中の細菌・真菌を連続モニタリングする目的で開発された装置であるが、本検討ではその機能を蛍光粒子の検出に応用したものである¹¹⁾。一連の作業はHEPA付きクリーンブース内で行った。

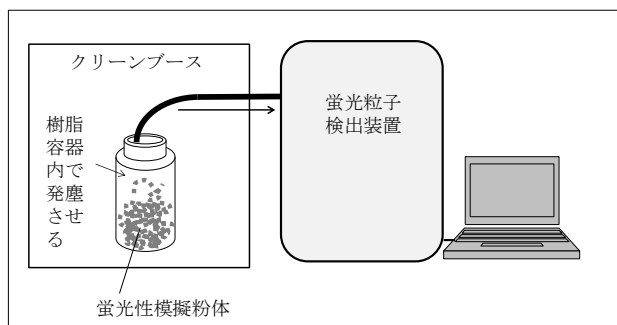


図-3 蛍光性模擬粉体の検出方法

4) クリーンルーム内での飛散性

技術研究所クリーンルーム内（非一方向流式 ISOクラス6）で、蛍光性模擬粉体の発塵作業を行い、その際の室内気中濃度を蛍光粒子検出装置により測定した（図-4）。発塵は室内中央でモニタリング開始後に雰囲気中に1~2秒間噴霧する方法で行った。

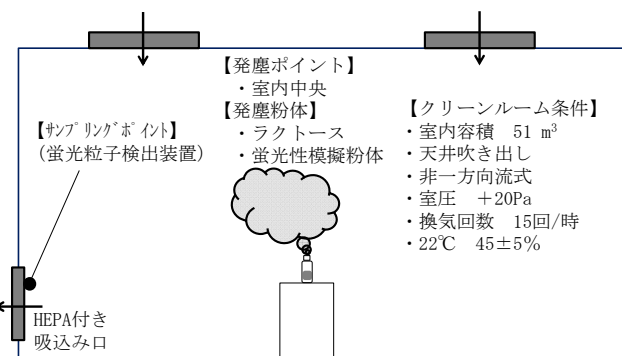


図-4 クリーンルーム内での気中飛散量測定方法

5) 従来方法の測定値への影響と質量濃度の測定

ISPE SMEPACガイドラインに従い蛍光性模擬粉体中のラクトースの定量分析を行い、同方法による定量値に対する蛍光物質の影響を調べた。さらに、クリーンルーム等での発塵作業の際にエアフィルタによりサンプリングを行い、ラクトースの気中質量濃度を測定した。

3.2 結果と考察

3.2.1 蛍光性模擬粉体の調製条件

図-5に処理時間を変えて調製した蛍光性模擬粉体の走査型電子顕微鏡写真を示す。3分、10分、20分の処理物を各々比較すると、処理時間が長くなるに従い粒子形状が丸みを帯び、同時に粒子の大きさも揃ってくる様子が観察され、複合化処理の進行が確認された。ただし、10分と20分を比較すると後者の方がやや粒子同士の凝集が進む様子が見られた。そこで本検討で10分間処理した試料を用いて各種の評価作業を実施することとした。図-6に10分処理物の粒度分布を示す。平均粒子径は5.4 μmであった。

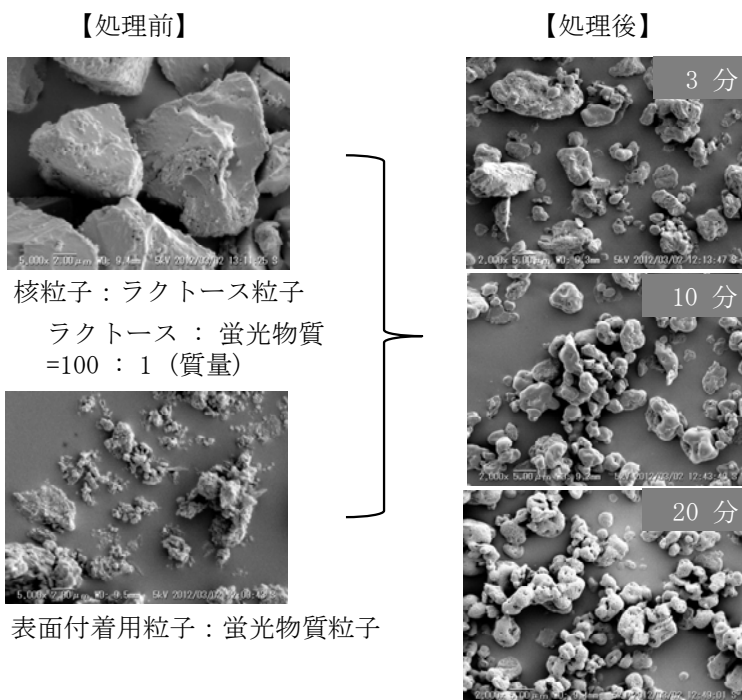


図-5 複合化処理前後の蛍光性模擬粉体の電子顕微鏡写真

3.2.2 粉体の発塵性

図-7に風量と発塵量の関係を示す。ラクトースおよび蛍光性模擬粉体のいずれも風量の増加に従い発塵量も多くなった。また、風量が10 L/分より少ない条件では使用した2つの粉体に差は無いが、15~20 L/分になると違いが生じ、蛍光性

模擬粉体の発塵量がラクトースよりも顕著に多くなった。このことは風量が少ない条件では発塵性に差は無いが、多い条件では蛍光性模擬粉体の発塵量が大きくなる特性を示唆している。使用に際しては

発塵方法や条件を考慮する必要がある。一方で、蛍光性模擬粉体が発塵しやすいという特性は、より安全側の評価ができるという利点であると考えられる。

3.2.3 蛍光性模擬粉体の被検出特性

図-8 に樹脂製容器内で発塵させた条件における蛍光物質添加濃度の異なる各蛍光性模擬粉体の検出結果を示す。各粉体で蛍光性粒子数と非蛍光性粒子数の比率は各々異なることが認められた。すなわち、ラクトースのみの場合は当然、非蛍光性粒子がほとんどであるが、蛍光物質の添加濃度が 0.001 重量%の場合、蛍光性粒子の割合が増えてくる。さらに、蛍光物質濃度が 0.01 重量%以上になると測定された粒子の 90%以上が蛍光性粒子となる結果であった。これは図-8 中に示した模式図のようにラクトース粒子のほとんどが蛍光物質と複合した結果と推察される。このことから、粒子の調製には蛍光物質の添加濃度が 0.01 重量%以上であることが必要であり、安定性の観点から 0.1 重量%以上が好ましい。これによって本モニタリング方法に適した蛍光性模擬粉体が得られると考えられる。

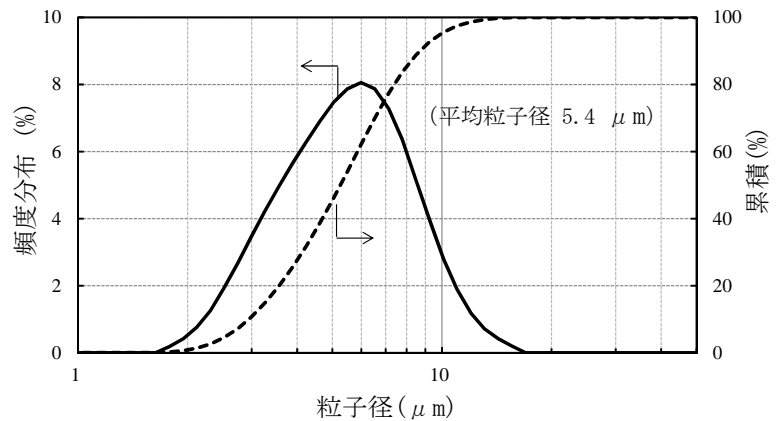


図-6 蛍光性模擬粉体の粒度分布

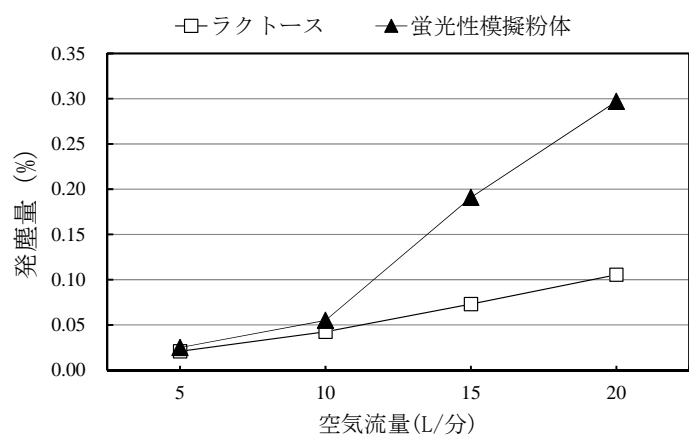


図-7 風量変化に伴う発塵量の変化

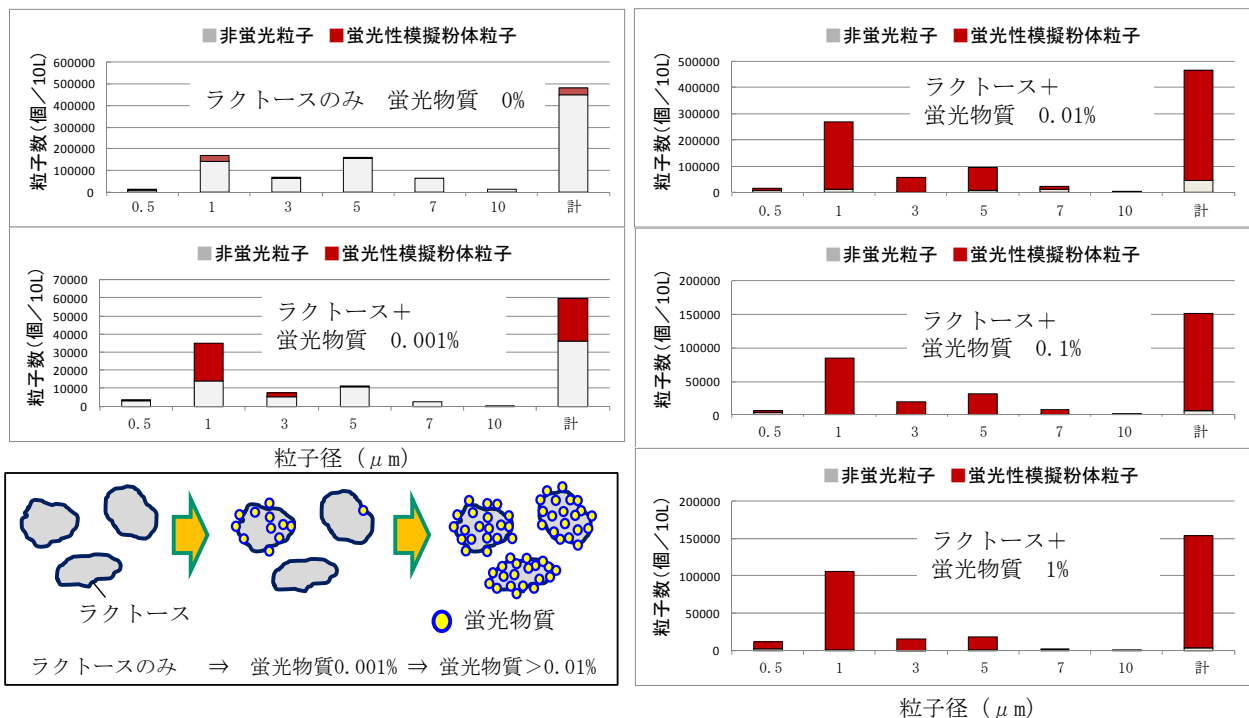


図-8 蛍光物質濃度の異なる各模擬粉体粒子の検出結果

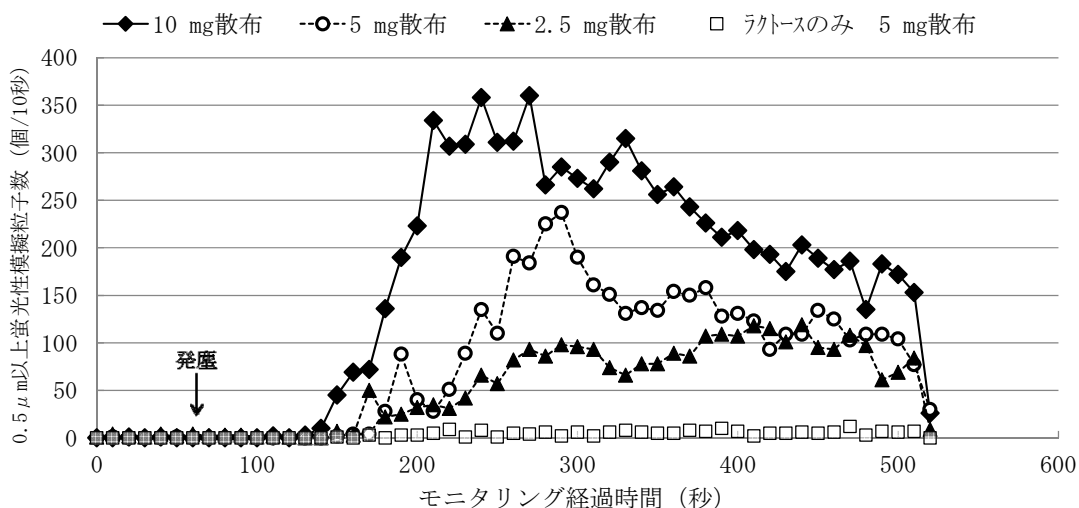


図-9 ラクトースおよび蛍光性模擬粉体 2.5、5、10 mg を噴霧した際の蛍光検出装置による測定値の経時変化

3.2.4 クリーンルーム内での空中飛散量測定

図-9 にクリーンルーム内で蛍光性模擬粉体を 2.5、5、10 mg 噴霧した際の蛍光粒子検出装置による測定結果を示す。ここでは前項の結果より、蛍光物質添加濃度 0.1 重量%の試料を使用し、測定は壁面の空気吸込み口近くで行った。図中の各プロットは10秒毎の粒子個数濃度の経時変化を示したものである。ラクトースのみの場合、蛍光性粒子はほとんど検出されなかった。一方、蛍光性模擬粉体では発塵後、室内での拡散に起因した 90~100 秒程度の時間差をおいて蛍光粒子が検出されはじめ、粒子数が増加し、濃度のピークに達した。その後、換気が進み粒子数が減少していく様子をモニタリングすることができた。また、2.5、5、10 mg という発塵量の差に相応してグラフの形状も変化し、ピーク値や全体の変化量の違いを示す経時変

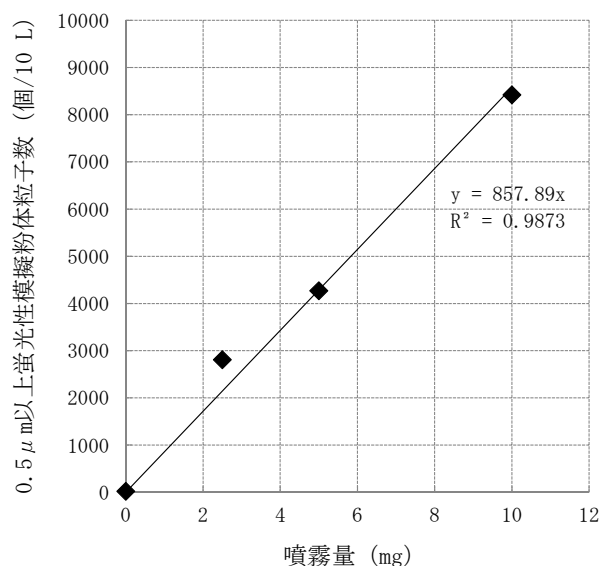


図-10 噴霧量と検出された蛍光粒子数の関係

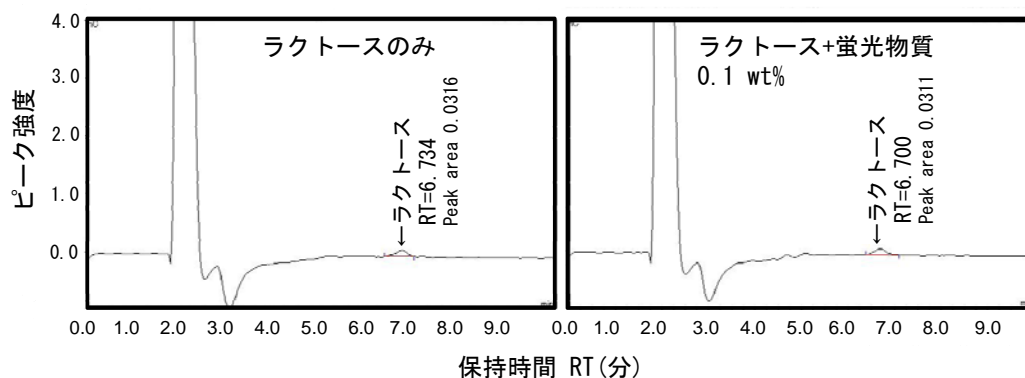


図-11 イオンクロマトグラフによるラクトースの分析チャート

化データを得ることが可能であった。さらに図-10に示すように蛍光性模擬粉体の噴霧量とサンプリングした空気10L中に検出された総粒子数とは良い相関性を示した。

3.2.5 モニタリングデータと従来測定値との関係

従来法であるISPE SMEPAC法にしたがった分析結果の一例として、イオンクロマトグラフによるラクトースの分析チャートを図-11に示す。蛍光物質の有無に関わらずクロマトグラムに顕著な違いは見られなかった。したがって、蛍光物質は今回検討した濃度(0.1重量%)ではラクトースのリテンションタイムや定量分析作業に影響することはなく、蛍光性模擬粉体は従来のISPE SMEPAC法にもそのまま利用可能である。

そこで、各種質量の蛍光性模擬粉体をクリーンルーム内に発塵させ、本方法で得た粒子個数濃度データ(個/m³)と、同時にSMEPAC法にしたがってサンプリングと分析を行い求めた質量濃度データ(μg/m³)との比較を行った。図-12に示した結果から、0.01~1000 μg/m³の広い質量濃度の範囲で両データには良い相関性が認められた。

これらのことから、対象とする高活性医薬品用の蛍光性模擬粉体を調製し、その個数濃度と質量濃度の関係を示す検量線を用意することによって、本モニタリング方法の個数データから質量濃度を推定することが可能であり、OEL等の管理値(質量濃度基準)との比較をリアルタイムに行うことができ、オンサイトで封じ込めの評価が実施できると考えられる。

4. 実機を使用した検証実験

4.1 秤量作業用エンクロージャー

4.1.1 検証方法

封じ込め機能を有する内容積0.42 m³の秤量用エンクロージャーを使用した。稼働状態の装置を使用しクリーンスーツを着用した作業者が蛍光性模擬粉体5gを電子天秤で秤量し密封容器に入れる作業(3分/回)を10回繰り返した。また、発塵を促す目的でエンクロージャー風速を標準の1/2に低減し、秤量の際に意図的に装置内に粉体を落下させる作業も3分間隔で実施した。これらの間、装置前面開口部の天秤に近い中央付近で、上記蛍光粒子検出装置を使用し装置外部に漏洩する蛍光性模擬粉体粒子の個数濃度をモニタリングした(写真-1)。同時にISPE SMEPAC法にしたがって模擬粉体の質量濃度を算出するためのサンプリングを行った。一連の作業はク

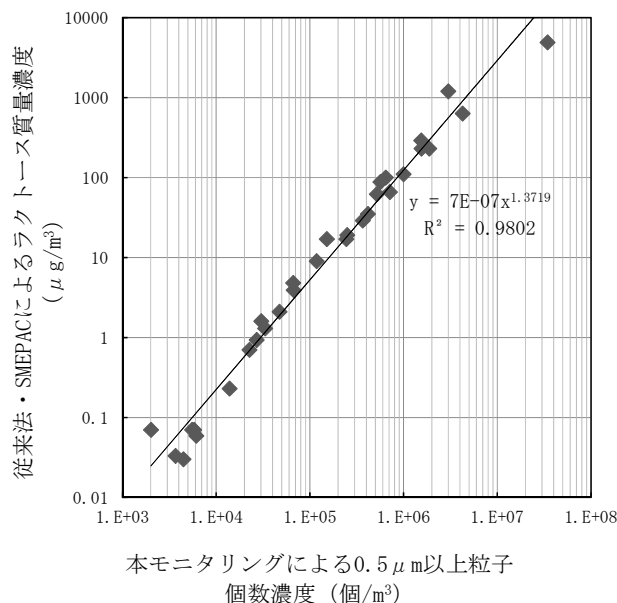


図-12 本モニタリングによる個数濃度と従来法による質量濃度との関係



写真-1 秤量用エンクロージャー(写真中央)を使用した検証実験の様子

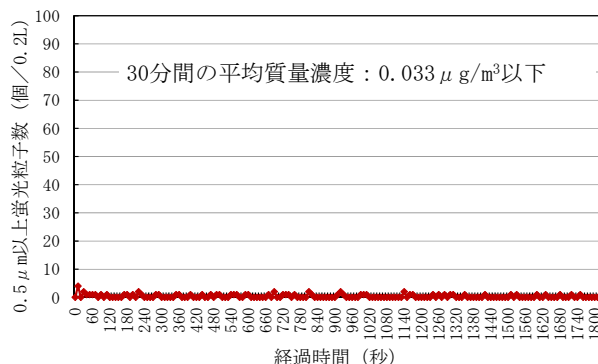


図-13 エンクロージャー・標準運転条件での粒子漏洩のモニタリング結果

リーナールーム (ISO クラス 7) 内で実施した。

4.1.2 実験結果

図-13 にエンクロージャーを標準条件で運転した際の装置外部への粒子漏洩のモニタリング結果を示す。30 分間の通常の秤量作業の間は目立った粒子は認められず、エンクロージャーの封じ込め機能が確認された。また SMEPAC により求めた 30 分間の平均質量濃度も $0.033 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、漏洩はほとんど検出されなかった。

一方、意図的に装置内に粉体を落下させた条件では図-14 に示すように明確な粒子濃度の増加ピークが見られ漏洩のリアルタイムな検出が可能であった。30 分間のサンプリングによる平均質量濃度は $1200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

4.2 無菌アイソレータ

4.2.1 検証方法

内容積 2.31 m^3 の無菌製剤用アイソレータを使用した。アイソレータ内でグローブ越しに、約 7 kg の蛍光性模擬粉体が入った専用タンクを上下反転させ下部のホッパーに投入する発塵作業を行った。漏えい検出には扉周囲のシール部に蛍光粒子検出装置用の吸引チューブおよび SMEPAC 用の IOM サンプラーをセットした。なお、サンプリング部は装置周辺からのコンタミネーションを防止するため、樹脂製シートで囲み、内部に HEPA フィルタで処理した清浄空気を流し込んだ(写真-2)。さらに庫内圧力・風速・扉シール状態を制御しながらアイソレータを稼働させ、標準運転条件および不具合を想定して庫内風量を低減しシール機能の一部を解除した条件で 30 分間のサンプリングを実施した。

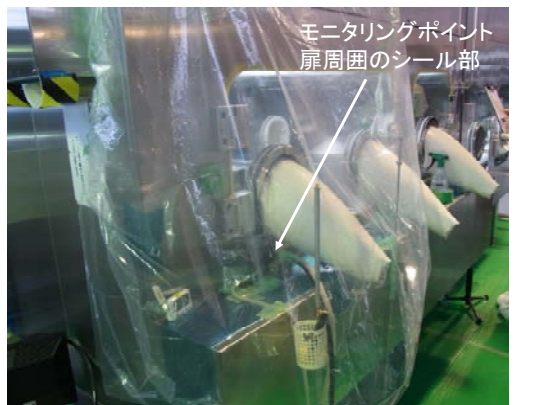


写真-2 無菌製剤用アイソレータを使用した検証実験の様子

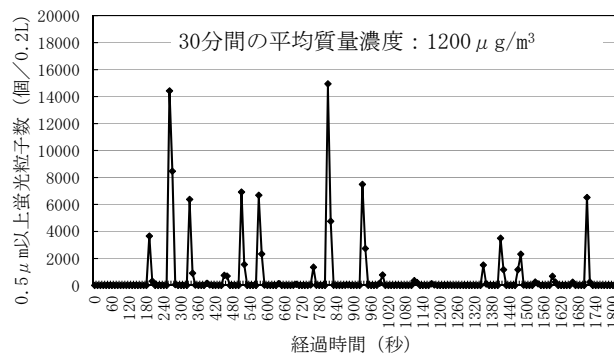


図-14 エンクロージャー・粉体落下作業条件での粒子漏洩のモニタリング結果

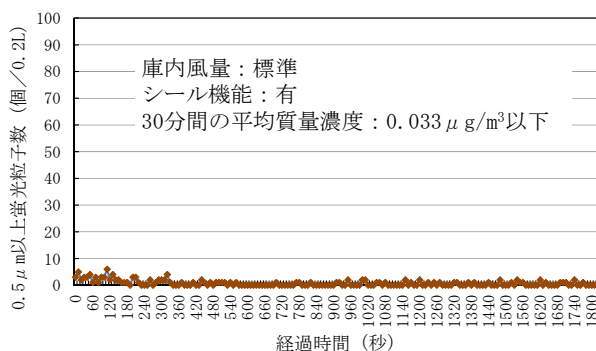


図-15 アイソレータ・標準運転条件での粒子漏洩のモニタリング結果

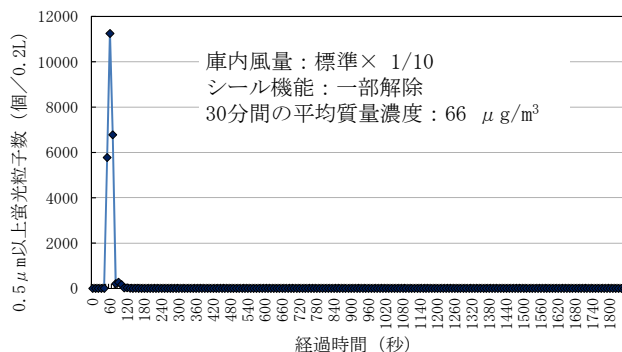


図-16 アイソレータ・発塵促進条件での粒子漏洩のモニタリング結果

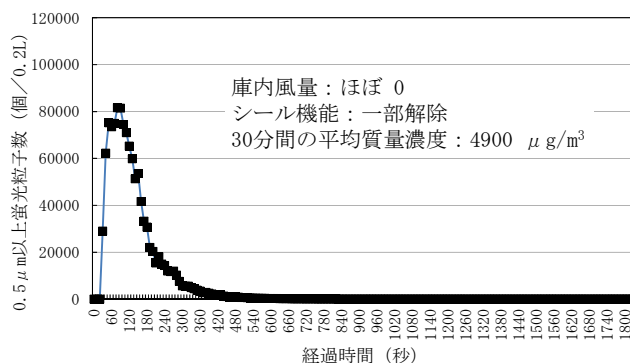


図-17 アイソレータ・発塵促進条件(風量0)での粒子漏洩のモニタリング結果

4.2.2 実験結果

図-15 にアイソレータを標準条件で運転した際の扉シール部からの粒子漏洩のモニタリング結果を示す。開始後 60~120 秒の間に発塵作業を行ったが、顕著な粒子個数濃度の増加は見られず、エンクロージャーと同様にアイソレータの封じ込め機能が確認された。また SMEPAC により求めた 30 分間の平均質量濃度も $0.033 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であり、漏洩はほとんど認められなかった。

一方、封じ込めに必要な庫内風量を低減し、シールを解除した条件での結果を図-16 と 17 に示す。扉の隙間から模擬粉体の漏洩する様子をリアルタイムに確認でき、さらに庫内の風量の低下に従い漏洩の増加する様子がモニタリングできる結果であった。

5. おわりに

本報告では、高活性医薬品のリアルタイムな封じ込め評価方法の開発を目的に、蛍光性模擬粉体と蛍光粒子検出装置からなるシステムを考案し、その実用性を実験的に検討した。

その結果、乾式粒子複合法によって蛍光性模擬粉体の調製が可能であり、蛍光物質の添加量としてラクトースに対して 0.1 重量%以上が適切であった。また、蛍光性模擬粉体の発塵性はラクトースと同等以上であった。本モニタリングによる粒子個数濃度データと従来法である ISPE SMEPAC 法による質量濃度との相関性は良く、 $0.01 \sim 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の広い質量濃度の範囲で両データには良い相関性が認められた。高活性医薬品の OEL は $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下といわれており、本モニタリングは高活性医薬品薬塵の封じ込め性能評価に適用できると考えられる。さらに、封じ込め実機を用いた発塵実験では、発塵のタイミングや発塵量を精度良くリアルタイムにモニタリングすることが可能であった。

今後は、本モニタリングシステムの生産・開発現場への適用実績を増やし、医薬品業界への普及展開を図っていく考えである。

<参考文献>

- 1) 島一己：封じ込め技術のすべてがわかる本，工業調査会，2010。
- 2) 島一己：“原薬マルチ工場における封じ込め技術”，化学装置，No. 7，pp. 63-73，2009。
- 3) ISPE 日本本部：製薬機器の粒子封じ込め（コンテインメント）性能評価，2005。

- 4) 高橋佑子，鈴木新吾，八田暢哉：“高薬理活性医薬品の封じ込め技術”，IHI 技報，Vol. 54，No. 3，pp. 44-48，2014。
- 5) 三原敬明：“セーフティブースの粒子封じ込め（コンテインメント）性能評価測定について”，粉碎，No. 52，pp. 63-66，2009。
- 6) 田中勲，川上梨沙，後藤昌秀，山口一：“高薬理活性医薬品製造施設の薬塵封じ込め評価方法に関する検討”，第 30 回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会予稿集，pp. 131-133，2013。
- 7) 田中勲，川上梨沙，山田容子，阿部公揮，梶間智明，山口一：“高活性医薬品製造施設の薬塵封じ込め性能モニタリング方法の検討”，第 31 回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会予稿集，pp. 42-44，2014。
- 8) 田中勲，川上梨沙，後藤昌秀，山口一：“高薬理活性医薬品製造施設の薬塵封じ込め評価方法に関する検討”，空気清浄，Vol. 51，No. 6，pp. 15-19，2014。
- 9) 田中勲，川上梨沙，山口一，坂本禎志，今野直哉：“高活性医薬品の封じ込め性能をリアルタイム評価”，PHARM TECH JAPAN，Vol. 30，No. 6，pp. 93-97，2014。
- 10) 小石真純：微粒子設計，工業調査会，1987。
- 11) 特願 2011-187529 ほか。