

医薬市場における封じ込め機器について

Containment Technology in the Pharmaceutical Market

東 光明

ホソカワミクロン株式会社 粉体システム事業本部

Mitsuaki HIGASHI

Powder Processing System Division, Hosokawa Micron Corporation, JAPAN

抄 録

近年、医薬業界の生産設備において、封じ込め機器のニーズが増えている。背景には、がん疾患に関する新薬開発品数の増加傾向及び高齢化の進行によって、それらの需要が拡大していることが挙げられる。そのため、抗がん剤等の高薬理活性原薬製造施設を設置する企業や、高薬理活性事業を事業の柱の一つと位置付ける企業が増加しており、各社は生産設備の増強に力を入れている。しかし、高薬理活性医薬品の取扱いが増加するにつれ、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（作業員への曝露）、環境汚染が課題となっている。これらのことから薬理活性の高い粉体（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ている。当社においてもアイソレータやブース関係の引き合いが多い状況である。本稿では、「ハザード物質の管理区分と適用機器」「封じ込め機器の種類」をまとめ、医薬市場の封じ込め技術について紹介する。

ABSTRACT

In recent years, there has been an increasing need for containment equipment of production systems in the pharmaceutical industry. The background is that the number of new drugs developed for cancer diseases and the demand for them is expanding due to the aging of the population. Therefore, an increasing number of companies are setting up facilities for manufacturing highly pharmacologically active drug substances such as anticancer drugs, and regard them as one of the pillars of their business. This way, each company is focusing on expanding production facilities. However, as the handling of highly pharmacologically active drugs increases, cross-contamination (effect on product quality due to contamination with other products), health problems (exposure to workers), and environmental pollution have become issues. For these reasons, a containment technique is required as a measure to prevent powders (hazard substances) having high pharmacological activity from scattering and floating. At our company, there are many inquiries about isolators and booths. In this report, we will summarize the “management classification of hazardous substances and applicable equipment” and “types of containment equipment” and introduce the containment technology in the pharmaceutical market.

1 はじめに^[1]

抗がん剤等の高薬理活性原薬製造施設を設置する

企業や、高薬理活性事業を事業の柱の一つと位置付ける企業が増加しており、今後も需要の拡大が予想される。

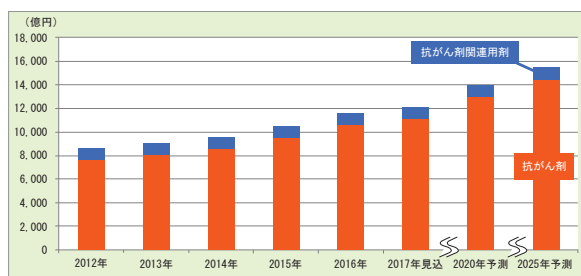


図1 2025年の抗がん剤・抗がん剤関連用剤市場予測^[1]
Fig. 1 Anticancer and anticancer-related drugs market forecast by 2025^[1].

2025年の抗がん剤・抗がん剤関連用剤市場予測(2016年比)は下記のとおりである(図1)。

- 抗がん剤：1兆4,367億円(35.0%増)
免疫チェックポイント阻害剤がけん引して大幅に拡大。
- 抗がん剤関連用剤：1,099億円(11.6%増)
がん疼痛治療剤やがん副作用治療剤・がん関連症状緩和剤などが大きく伸張。

こうした市場背景から、各社は生産設備の増強に力を入れている。しかし、効果の高い合成化学物質は非常に強い薬理活性を有しており患者にとって治療に有効であるが、医薬品製造現場の作業員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。抗がん剤の多くはもともと薬理活性の高い医薬品であり、高薬理活性医薬品の取扱いが増加するにつれ、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(作業員への曝露)、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(ハザード物質)が飛散、浮遊しないための対策として封じ込め技術が必要とされている。

2 ハザード物質の管理区分と適用機器

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、作業員が1日当たりの平均作業時間(8時間)、対象となる物質が存在する雰囲気では一般的な負荷で作業を行っても、何ら身体に影響がないとされる許容曝露量のことである。

表1 各カテゴリーと適用封じ込め機器

Table 1 Categories and applicable containment equipments.

カテゴリー	OEL $\mu\text{g}/\text{m}^3$	封じ込め機器
6	<0.1	↑ アイソレータ ↓ セーフティブース、安全キャビネット ↓ ラミナーブース ↓ 局所集塵
5	0.1~1.0	
4	1.0~10	
3	10~100	
2	100~1000	
1	1000~5000	

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、表1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。高薬理活性物質の取扱いが増えてきていることから、最近では、アイソレータ設備の引き合いにおいて、最も厳しいレベルであるカテゴリー6への対応要求が増加している。この $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のレベルとは、東京ドームの空間に 0.124g 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。以下に各カテゴリーと適用封じ込め機器を示す^[2]。

3 封じ込め機器の種類

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員を分離・隔離することを目的にアイソレータ、セーフティブースなどの封じ込め機器が使用される。二次封じ込めは、部屋のレイアウト、気流、空間室圧などによって、人、物、空気の移動に伴いハザード物質が外部に漏洩しないよう防止するものである。当社においては、一次封じ込めのアイソレータ、セーフティブース、ラミナーブースなどが主な該当機器となる^[3-5]。

以下、封じ込め対応として使用される代表的な機器を紹介する。

3.1 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員を保護するため、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。無

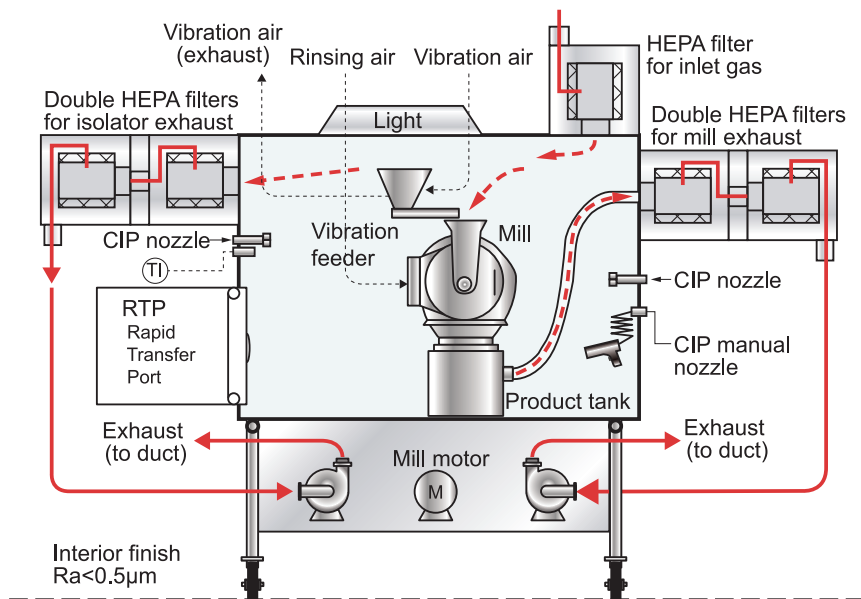


図2 粉碎機内蔵アイソレータフロー図
Fig. 2 Isolator flow diagram with grinding machine.

菌医薬品における品質管理用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洩を考慮し陰圧下で使用される。

(1) 標準型アイソレータ (図2, 図3)

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。

給排気ラインにはHEPAフィルタ(0.3 μm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エアガンによる洗浄は、交叉汚染を防ぐうえでも重要となる。

(2) 簡易型アイソレータ

フレキシブルコンパクトアイソレータ (図4)

研究用、テスト用など前後工程のない用途を対象とした小型アイソレータである。本体カバーに樹脂を使用してコスト削減と納期短縮を実現している。OEL 1 μg/m³以下まで対応可能である。透明な本体カバーを採用したことで視野が広がり、作業性が向上した。目的に応じてビニール製カバーやアクリルカバーなどを選択することができる。



図3 標準型アイソレータ
Fig. 3 Standard isolator.



図4 簡易型アイソレータ
フレキシブルコンパクトアイソレータ
Fig. 4 Simple isolator, Flexible Compact Isolator (FCI).

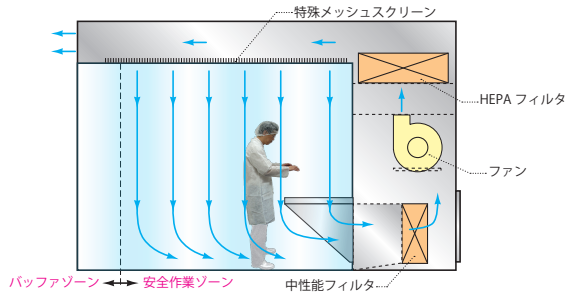


図5 セーフティブース エアフロー図
Fig. 5 Air flow in Safety Booth.

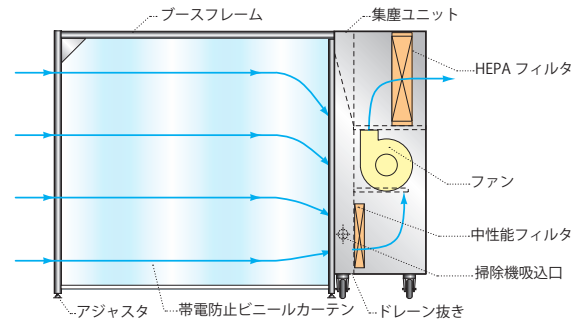


図8 ラミナーブース エアフロー図
Fig. 8 Air flow in Laminar Booth.



図6 セーフティブース
Fig. 6 Safety booth.



図9 ラミナーブース
Fig. 9 Laminar booth.



図7 セーフティブース
(ハイコンテインメントスクリーンタイプ)
Fig. 7 Safety booth (high containment screen type).

3.2 セーフティブース (図5, 図6)

セーフティブースは生産現場における、投入・小分け・秤量作業で作業者の保護（粉塵障害防止）とクロスコンタミネーション（飛散による異物混入）の防止を同時に行うことができる。

一般的にセーフティブース内のエアは循環方式

をとる(図5)。構成としては、HEPA フィルタを通ったエア全体の90%は、特殊吹出口より垂直層流を形成しながら下部へと流れる（吹出風速 約0.45 m/s ±20%程度）。この気流は、作業者の呼気ゾーンの清浄性を確保し、粉体操作で発生する微粉塵を押し出す働きをする。その後、プレフィルタ（吸込口）、中性能フィルタを通り、ファンからHEPA フィルタへと循環する機構となっている。また残りの10%のエアはブース外へと放出された後、流入空気としてブース床面近辺より戻り、陰圧制御となり、ブース内の塵埃がブース外へ漏れるのを防いでいる^[1]。

また、セーフティブースには、オプションとしてグローブ付の亚克力パネル（ハイコンテインメントスクリーン）を付帯することができ、粉体発生源と作業者とを遮断することにより、更に安全性を高めることができる(図7)。

3.3 ラミナーブース (図8, 図9)

ラミナーブースは、発生源をブースで囲い込み粉



図 10 バグイン・バグアウト パルスジェットコレクタ BBP
Fig. 10 Bag in-Bag out Pulsjet collector BBP.

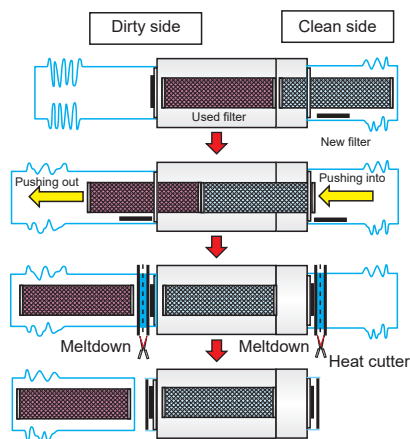


図 11 フィルタ交換 プッシュプッシュ方式
Fig. 11 Filter exchange by the push-push method.

塵を効果的に集塵し高性能 HEPA フィルタを通ったクリーンエアを室内供給する。集塵ユニットおよびブースフレームが分割可能で、室内での移動が容易である。水平気流 (0.5 m/s 程度) により、作業者をハザード物質から守る [6]。

3.4 バグイン・バグアウト パルスジェットコレクタ BBP (図 10, 図 11)

粉塵の濃度が高い場合は集塵機が用いられるが、毒性が高いハザード物質が扱われる場合はバグイン・バグアウト パルスジェットコレクタ BBP が対象となる。フィルタ交換方法にプッシュプッシュ式を採用し、交換時における曝露の危険性を軽減し作業者の安全を確保することができる [7]。

4 おわりに

前述のとおり、近年、抗がん剤等の高薬理活性原薬製造施設の増強を推進する企業が増えている。封じ込め技術では、製造上極少量でも異物質の混入することが許されない。また、作り手・使い手の両者

が、安心して扱える薬品を製造する上で欠かすことのできないものである。今後、当社としても本稿で紹介した技術を市場に提供し、引き続き、社会に大きく貢献していきたい。

References

- [1] 富士経済, 抗がん剤・抗がん剤関連連用剤の調査結果を公表 (発表日: 2017 年 10 月 12 日), 2017.
- [2] ホソカワミクロン (株) 編: 製品カタログ, “医薬品製造プロセス”, p. 12, 大阪 (2020).
- [3] 向河原 栄, 多様なものづくりに貢献する粉体プロセスの最新動向~医薬市場, 粉碎, 58 (2015) 37-43.
<https://doi.org/10.24611/micromeritics.2015008>
- [4] 佐野 敦, 医薬市場における粉体プロセスの最近の動向, 粉碎, 60 (2017) 65-71.
<https://doi.org/10.24611/micromeritics.2017013>
- [5] 佐野 敦, 粉体市場における封じ込め技術について, 粉碎, 61 (2018) 67-72.
<https://doi.org/10.24611/micromeritics.2018014>
- [6] ホソカワミクロン (株) 編: 製品カタログ, “クリーン機器”, pp. 7-10, 大阪 (2017).
- [7] ホソカワミクロン (株) 編: 製品カタログ, “Bag In-Bag Out Pulsjet Collector”, pp. 1-2, 大阪 (2011).

著者紹介



東 光明 Mitsuki HIGASHI

【経歴】 1999 年京都産業大学法学部卒業。同年ホソカワミクロン株式会社入社。2015 年から東京営業部 医薬プロジェクトチーム所属。

【専門】 粉体システムエンジニアリング。最近では、粉体製造現場の環境改善, 作業保護などの安全対策に取り組んでいる。

【連絡先】 mahigashi@hmc.hosokawa.com