

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

Assessments of Containment Performance for Safety Booth

三原 敬明
Takaaki MIHARA

ホソカワミクロン株式会社 環境システム事業本部
Enviroment Systems Divison, Hosokawa Micron Corporation

1. セーフティブースとその役割

医薬品の製造において注目される点は、製品自体の品質はもちろんだが、薬塵の漏洩、飛散による作業員への薬害や環境、製品へのクロスコンタミネーション(交差汚染)の防止である。

特に、一部の抗生物質や抗がん剤等の高薬理活性医薬品は毒性を含むものもあり、一般の製薬および原料とは区別された「ハザード物質」と定義されており、GMP (Good Manufacturing Practice) においても一般製剤とは分離した施設での製造が指示されている。

ハザード物質を取り扱う為には、許容暴露量以下にして作業可能な環境を整備する必要がある。

このハザード対策に用いられる機器の一つとして、

セーフティブースがある。

今回、ハザード対策の1つであるセーフティブースの作業員への暴露量測定(粒子封じ込め性能評価測定)の事例を紹介し、セーフティブースのハザード対策機器としての優位性を紹介する。

2. セーフティブースの構造

セーフティブースとは、循環型クリーンブースの一種であり、ブース内にて発塵した粒子を集塵すると共に、天井からのエアダウンフローにより、作業員の呼吸エリアの安全確保を目的とする装置であり、1997年にホソカワミクロン(株)が商標登録した。その概略構造を図1に示す。

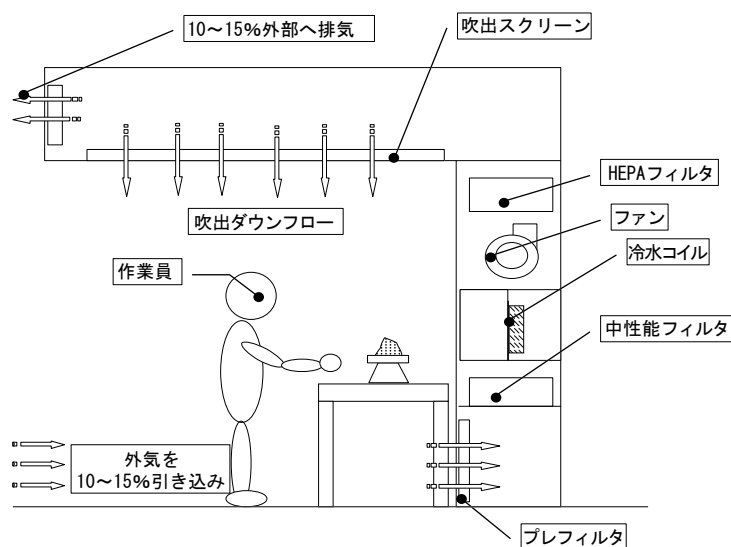


図1 セーフティブース概略構造図

3. 粒子封じ込め性能評価測定について

ハザード性の高い高薬理活性医薬品の製造時において、安全な作業環境を確保するためには、機器の封じ込め（コンテインメント）性能評価が必要となる。

この評価の基準として、一般的に使用されている数値が、OEL(Occupational Exposure Limit：許容暴露管理量)である。OELは製剤等の製造作業環境で、作業員が日々作業をしても、健康を損なう事なく生活する事が可能と考えられる数値として、式(1)OEL算出式にて算出される。

$$\text{OEL値} = \text{NOEL}^* (\text{無影響量}) \times \text{BW} (\text{体重}) / \text{V} (\text{呼吸量}) \times \text{SF1} \times \text{SF2} (\text{安全係数}) \dots \text{式 (1) (OEL算出式)}$$

*）NOEL値は高活性新薬を被験者でテストする事で決定される。

安全係数は一般的に固形製剤の場合、 10^{-2} 程度を見ている。

作業員の安全確保は、作業時の暴露量が取扱う試料のOEL値より低いことが必要であり、作業中の空气中浮遊粉塵濃度（＝暴露量）測定を行ない、以下の式が成り立つことを確認することが必要である。

$$\text{OEL値 (許容暴露限界値)} > \text{空气中浮遊粉塵濃度} \dots \text{式 (2) (作業員安全確保の式)}$$

式(2)の空气中浮遊粉塵濃度（＝暴露量）の測定は、セーフティブース内にて模擬作業を行い、4.2で述べる。

エアサンプリング法にて対象粒子を捕集、分析することにより、知ることが出来る。

粒子封じ込め性能評価測定の方法は、2000年にISPE（国際製薬技術協会）の中にSMEPAC委員会が設置され、「ISPE Good Practice Guide（製薬機器の粒子封じ込め（コンテインメント）性能評価測定）」として2005年に発行された。

今回行った、セーフティブースの粒子封じ込め性能評価測定においても、上記ガイドに示された、測定順序や機器選定方法、測定要領書に準拠した。

4. 測定

4.1 測定要領

図2に示す要領にてセーフティブース運転時に模擬秤量作業を行ない、空气中に浮遊している試料を採取する。

4.2 測定機器について

- ・測定対象機器：セーフティブース（製薬用秤量室）
- ・測定試料：測定試料には流動特性、検出感度、人間に無害であり、粒子形状が比較的一定であることより、ラクトース（乳糖）を代替試料として使用する

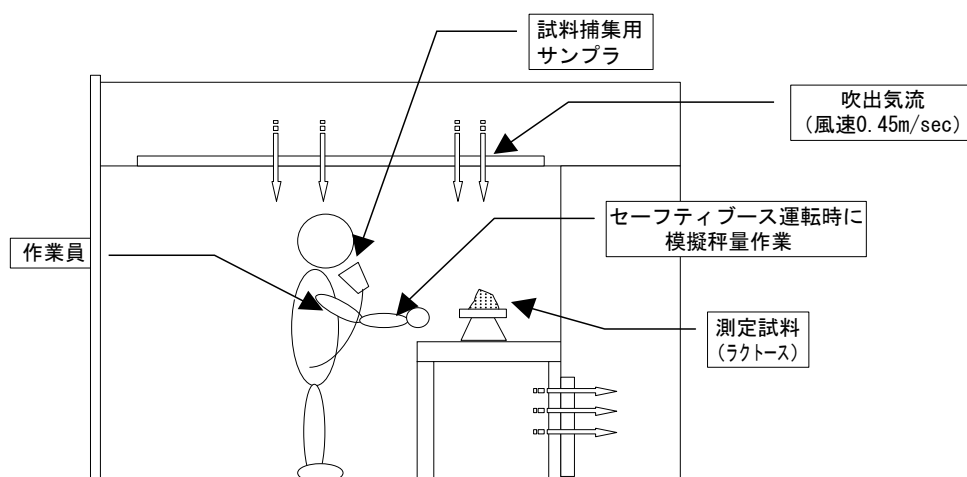


図2 測定要領概略図

表1 測定試料仕様

品名	メーカー	型式	粒度
ラクトース（乳糖）	DMV International	Phamatose 450M	63 μm pass98%以上

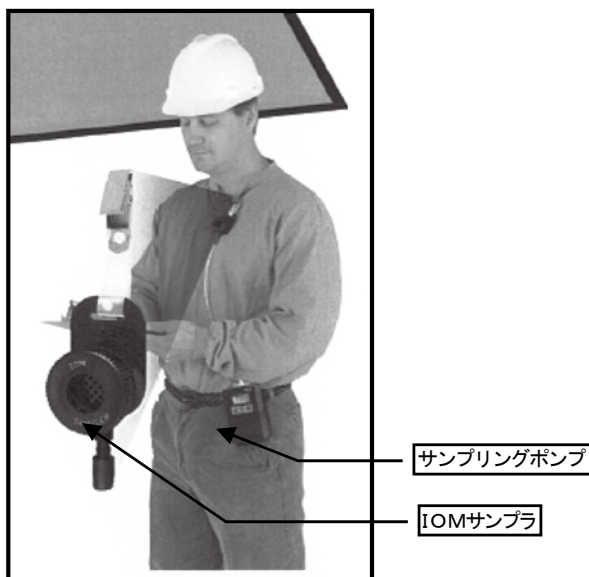


図3 IOM サンブラー装着イメージ図

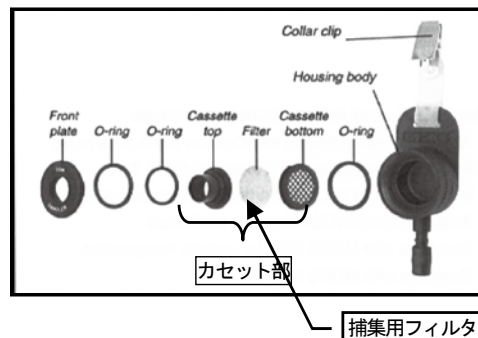


図4 IOM サンブラ構造図

表2 作業スケジュール

	工程	時間	作業内容
測定① 300g計量	Run1	開始～終了時の経過時間	試料袋開封～計量～製品保管
	Run2		
	Run3		
測定② 3kg計量	Run1	開始～終了時の経過時間	試料袋開封～計量～製品保管
	Run2		
	Run3		

こととした。(表1参照)

・ 試料捕集器具：捕集サンブラ & ポンプ

試料捕集器具として、ISO7708の吸引性粉塵測定の要求仕様に合致しているIOMサンブラとポンプ(AIRCHEK2000)を選択した。IOMサンブラは、作業員の鼻や口からの粒子吸引を代替する為に開発されたものである。サンブラの中にフィルタとそれを固定するカセットケースより構成されている。ポンプについては吸引流量について検定済みであるものが必要である。今回の測定では、IOMサンブラとセットで標準的に使われているSKC製のAIRCHEK2000を使用した。

サンブラは呼吸ゾーンに近い所で、作業員の襟元(口元より300mm以内)に装着する。また、IOMサンブラに吸引ポンプをチューブ接続して携帯し、常時吸引測定可能とした。

4.3 測定スケジュール

試料の取扱量を二種類に設定して表2の作業スケジュールで測定を行なった。

5. 空气中浮遊粉塵濃度の計算

IOMサンブラに取付けられた捕集フィルタを測定後に取り出し、フィルタに捕集された試料(ラクトース)の定量分析をHPLC法(高速液体クロマトグラフィ)により行った。

分析により得たデータを以下の式に換算し、試料(ラクトース)の空气中における浮遊粉塵濃度 = OEL値を算出した。

$$\text{空气中浮遊粉塵濃度} (\mu\text{g}/\text{m}^3) = \frac{\text{フィルタ捕集量} (\mu\text{g}) \times 1000 (\ell/\text{分})}{\text{測定時間} (\text{分}) \times \text{サンプリングポンプ流量} (\ell/\text{分})}$$

……式(3) (空气中粉塵濃度の計算式)

判定基準：空气中浮遊粉塵濃度 = 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下

式(3)より得られる「空气中浮遊粉塵濃度」は、式(1)のOEL値である為、本測定の基準値として設定した。

表3 測定結果

測定箇所	サンプルNo.	工程	捕集量 (μg)	流量 (ℓ/min)	暴露時間 (min)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
作業員襟元	300g計量	Run1~2	0.14	2	19min	3.68
作業員襟元	3kg計量	Run1~2	0.38	2	21min	9.05

- ・濃度 (= 空气中浮遊粉塵濃度) は「式 (3) 空气中粉塵濃度の計算式」より算出した。
- ・捕集量 = 測定時のフィルタ捕集量を示した。

6. 測定結果

測定結果は以下の通り、空气中粉塵濃度値が OEL 基準値 $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を達成した。

今回の測定で、吹出風速 ($0.45\text{m}/\text{sec}$) による均一なダウンフロー効果が重要な要因であるが、この他にも、「ハザード物質を扱うという意識の向上を踏まえた作業方法」や、ダウンフローを妨げない (気流方向を考慮した) 器具配置の検討なども重要であることが明らかになった。

7. セーフティブースの今後の役割

近年、高薬理活性医薬品の増加につれて封じ込め技術の重要性が増大している。封じ込め技術を用いた機器としては、局所集塵装置からアイソレータまで幅広い機器があるが、必要以上の仕様になれば、無駄な投資コストが発生する。そのためにも、用途に応じた適切な封じ込め性能を持つ機器の選定が必要となる。

今回、セーフティブースで粒子封じ込め性能評価測定を行なった結果、空气中粉塵濃度即ち、封じ込めレベル： $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を達成でき、セーフティブースの封じ込め能力を証明できた。

局所排気やアイソレータに比べ、セーフティブースは作業範囲が広く、作業の姿勢が比較的容易である。ハザード物質の取扱が増える今後の製薬業界において、ホソカワミクロン(株)のセーフティブースは大きな役割を果たしていくことが出来ると期待される。

Captions

- Fig.1 Outline drawing of safety booth
- Fig.2 Outline drawing of measurements
- Fig.3 IOM sampler installation
- Fig.4 IOM sampler
- Table 1 Specification of sample material
- Table 2 Work procedure
- Table 3 Results of measurement