

【新連載】

高薬理活性製剤工場の設計、
製造機械の特徴／導入のポイント

第1回

ケミカルハザードアイソレータの 仕様決定プロセスと基本性能評価について

Regarding Specification Determining Process and Basic Performance Assessment of the
Chemical Hazard Isolator

ホソカワミクロン株式会社

山田 篤司

ATSUSHI YAMADA

HOSOKAWA MICRON CORPORATION

はじめに

医薬品製造分野では、ホルモン剤や抗がん剤など、どのように高い薬理活性をもつ製品や毒性が定かではない物質、あるいは性質はよく知られているが、毒性や副作用の強い高薬理活性をもつ薬物を扱う場合がある。また、他の産業でも人体や周囲環境に悪影響を及ぼす可能性があるナノサイズの原料を扱う研究開発や製造工程が増加している。このようなハザード物質を扱う場合、作業環境の汚染防止をはじめ周辺環境への流出を防ぎ、作業者が危険物質に曝露することなく安全に取り扱うことができる技術の確立が求められている。

この目的のために採用される装置の1つに、アイソレータシステムがある。アイソレータは、コンテインメントシステム(局所的封じ込め機構)の一種である。内部の圧力は、目的に応じて外部環境より陽圧または陰圧に維持する。装置内は必要に応じて所定の流量で換気を行い、その入口および出口にはエアフィルタを備える。エアフィルタはHEPAフィルタまたはULPAフィルタを用いる。また、機器や原料などを装置の内部と外部でやり取りする際のために密閉度の高い特殊ポート類(エアロック機構を備えたパスボックスやラピッドトランスファーポートなど)を備える。さらに、内部作業の必要に応じて、給電端子や給水口、圧縮空気導入口等を内部に設ける。

一般にアイソレータはこのような機器で構成するが、ここでは粉体プロセス機器を内蔵し、機器からのハザード物質の曝露を封じこめることに特化したケミカルハザードアイソレータの製作の流れと評価基準について紹介する。

1. 許容曝露レベル

コンテインメント機器類の封じ込め性能は、許容曝露量OEL値(Occupational Exposure LimitまたはOperator Exposure Level)で表現する。

OEL値は作業者一人が、1日8時間の作業で10m³の含塵空気を吸い込むものと仮定し、塵埃摂取量が薬物許容摂取量(無毒性量)に対して、固形製剤の場合には、安全係数がおおよそ1/100~1/1000以下になるように設定し、1週間40時間、40年間作業を行っても安全であることが求められる。

「OELカテゴリー」(表1)は、コンテインメント設備を検討する際に、許容曝露量を基準に分類したものである。この分類に従って、その医薬品製造設備の様相が大きく異なることになる。分類にあたっては、ISPE(国際製薬技術協会)などの資料を参考とした。

ケミカルハザードアイソレータの仕様決定プロセスと基本性能評価について

表1 OELカテゴリーの分類

カテゴリー			1	2	3	4	5	6
OEL：曝露管理濃度	8時間労働平均	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>1,000	100~1,000	10~100	1~10	1~0.1	<0.1
ADE	1日許容摂取量	$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	100,000	1,000	100~1,000	10~100	1~10	<1
許容付着量	(施設)	$\mu\text{g}/100\text{cm}^2$	100,000	1,000	100~1,000	10~100	1~10	<1
STEL：短時間曝露許容濃度	$\approx 3 \times \text{OEL}$ 15分平均	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>3,000	300~3,000	30~300	3~30	3~0.3	<0.3
薬理活性(力価)		mg/day	>100	10~100	1~10	0.1~1.0	<0.1	<0.1
毒性	急性経口毒性LD50	mg/kg	>2,000	500~2,000	50~500	5~10	<5	<5
	反復投与毒性(無毒性量)	$\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	>20	2~20	0.2~2	0.02~2	<0.02	<0.02
	発がん性、遺伝毒性、異物原性産業衛生学会、IARCなど	—	なし	なし	発がん性 疑いあり	発がん性 疑いあり	発がん性	発がん性
	生殖発生毒性(催奇形性) 妊娠可能な女性に対し	—	—	—	警告	警告	禁忌	禁忌

2. ケミカルハザードアイソレータ 設備構築のプロセス

ハザードの物質には液体と粉体があるが、液体で扱う場合には、通常はその飛散やベーパーが問題となるのに対し、粒径が小さい粉体の場合は、空气中を飛散・浮遊しやすいため、主に呼吸によって体内に入ることが問題となる。

液体は概して閉じ込めた移送が行いやすいが、粉体は従来の技術では難しく、ハザード性の高い粉体原料や最終製品を安心して扱うことは難しい。このような状況を改善するために必要とされるのが粉体の「コンテインメント技術」である。

ハザード物質を扱う医薬品設備の構築を検討する場合、ハザード物質の物理的状態(粉体、スラリー、溶液など)、ハザード物質の活性度や量、設備の目的(専用設備かマルチパーパスか、また商用設備か治験薬製造設備かなど)によって工程操作が大きく異なる。

すべてのハザード物質の操作に対応できるコンテインメント技術はなく、個々のコンテインメント設備のリスクを評価し、それぞれに適したコンテインメント方法を選択することが重要である。ここでは、ケミカルハザードアイソレータ設備の仕様決定から製作までの一連のプロセスについて述べる(図1)。

アイソレータの仕様決定までのプロセスは、他のコンテインメント機器と比べて、非常に手間と時間がかかる作業が多く、それを一つひとつ明確にし、解決していかないかぎり安心して使用できるアイソレータは完成しない。

ユーザが作成したユーザ要求仕様書(URS)を基にサプライヤが基本的な機能詳細設計(FD)を行い、機能設計

仕様書(FDS)を作成する(図2、図3)。そして、これらの工程を経て、ユーザのコンテインメントシステムの目的、考え方が明確になり、サプライヤからのコンテインメント機器の提案とすり合わせて作成した機能設計仕様書(FDS)から3D-CAD図面作成、シミュレーション検討を行う(図4、図5)。各構成機器、部品の配置などがわかりやすい3D-CAD図面でハード面を確認し、機能設計仕様書でソフト面のデザインレビューを行う。

このデザインレビューでアイソレータの外観、内部構成部品の配置、ソフトウェアが決定するとハード面の確認のためMock-Up(写真1)を製作し、グローブ位置、各機器の配置について最終確認を行って詳細設計に入り、製作着手する。ソフト面に関しては、ソフトウェア仕様書(SDS)で確認後(写真2)、製作着手する。そして、サプライヤでの製作完成後、工場受入試験(FAT)が実施し、出荷する。

3. ケミカルハザードアイソレータ の基本性能評価

高薬理活性成分などを扱う作業者に対して、より安全な作業環境を確保するために、各種のコンテインメント技術の重要性が増している。一方、コンテインメント機器の封じ込め性能をある一定の条件のもとに標準的な方法で測定することの重要性が提唱され、ISPEのなかにSMEPAC(機器飛散粒子濃度の測定基準)委員会を設置して検討が重ねられ、コンテインメント機器が要求レベルに適合するかを評価するためのISPEガイドラインが確立された。

コンテインメント機器は最終的にSMEPACに準拠した、ラクトースおよびナプロキセインによる粒子封じ込め性能評価を行うことが多く、サプライヤはSMEPACの評価

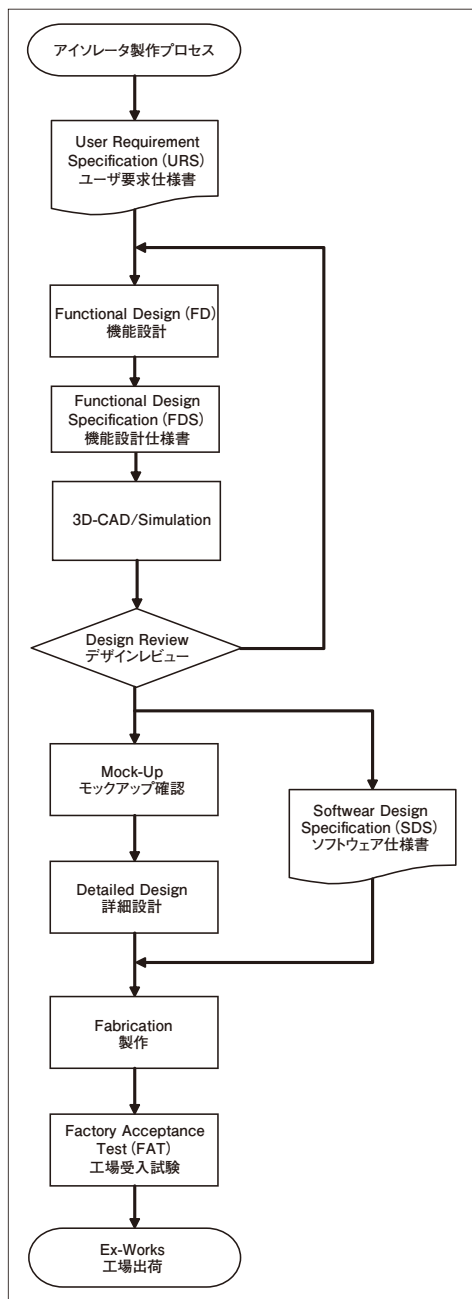


図1 アイソレータの製作プロセス

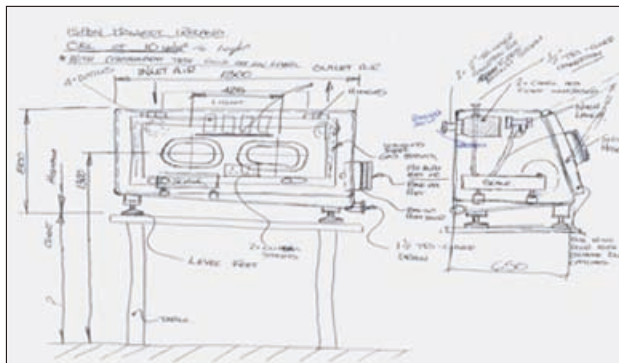


図2 初期検図(1)

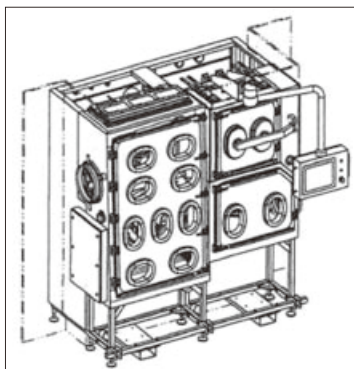


図3 初期検図(2)

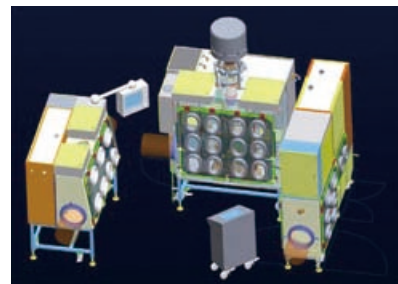


図4 3D-CAD例

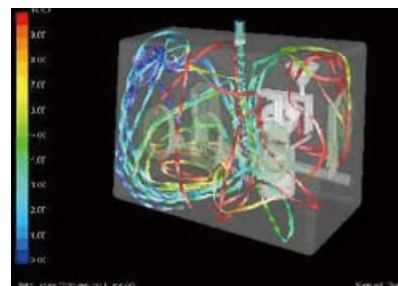


図5 シミュレーション



写真1 Mock-Up例



写真2 アイソレータ完成品

以外にも、コンテインメント機器としての性能評価が必要となる。

以下に、一般的なケミカルハザードアイソレータの基

ケミカルハザードアイソレータの仕様決定プロセスと基本性能評価について

本性能評価について述べる。

(1) アイソレータ給排気システムの評価

外部へのハザード物質の漏洩を防止するためには、運転中のアイソレータの内圧を陰圧にしなければならない。アイソレータの内圧は、低いほど外部へのハザード物質の漏洩の危険性が低減する。しかし、グローブを介して行う作業は、アイソレータの内圧が低いほど行いづらくなる。一般的にアイソレータの内圧は、使いやすさを維持するためには、 -50Pa 程度の陰圧にしておくことが必要とされるが、安全を考慮して、 $-100\text{Pa} \sim -250\text{Pa}$ 程度の陰圧運転を推奨する。

①内圧の評価

アイソレータは、内圧 -150Pa 程度の陰圧で運転するが、設計基準は $-50 \sim -250\text{Pa}$ 程度の陰圧とし、この設定圧力を安定して保つ必要がある。

また、送風機の出力（自動調節の場合は外部からの設定値）を調節することなく内圧が定格の $\pm 10\text{Pa}$ に維持できるか確認する。

・内圧試験

運転中の内圧の測定は、アイソレータを選定風速値で運転し、送風機の出力（自動調節の場合は外部からの設定値）を調節することなく、10分以上内圧を測定する。常に内圧が定格の $\pm 10\text{Pa}$ に維持できることを確認する。

②送風機の評価

フィルタの圧力損失が20%上昇したとき、回転制御せずに処理風量の減少が25%以内であることを確認する。

・送風機の性能検査

送風機の初期性能（風量）を確認し、アイソレータを選定風速値で運転し、送風機の初期静圧を測定する。

送風機の吐出しを妨げ、静圧を20%上昇させ、送風機の総風量を測定する。

・排気能力（換気回数）

1時間あたりアイソレータの容積に対して、最低50倍以上の排気量を確保する能力が必要である。

[備考]

放射性物質取扱作業用グローブボックスでは、1時間あたり20倍以上の換気回数を確保する能力が必要である。FDAでは換気回数として50回以上を推奨する。

(2) 安全性評価

アイソレータは、バリア装置として気密性を有し、内部は常時負圧に維持しなければならない。また、収納する粉体機器以外のハザード作業、つまりメンテナンス時の安全性も確保しなければならない。

①気密度

アイソレータの気密度は、アイソレータ内の圧力減少を評価する。

・気密度の評価試験（圧力変化法）

試験条件として、

- ・機内圧力変化が30%以下であること。
- ・機内温度変化が $\pm 0.3^\circ\text{C}$ 以下であること。
- ・大気圧の変化が 100Pa 以下であること。
- ・試験場所の温度変化が 1°C 以内であることが望ましい。

出荷前検査では、グローブポートを含むすべての開口部を密閉し、圧縮空気を用いてアイソレータを 1000Pa に加圧して圧縮空気導入バルブを閉鎖する。そして、60分後の圧力減少を測定する。

現地での検査は 250Pa に加圧し60分間の圧力減少を測定する。また、15分ごとの記録をとる。このとき、次の式によって

$$Tf = \frac{60}{t} \left(\frac{P_n T_1}{P_1 T_n} - 1 \right)$$

Tf = 漏れ量 (Pa)

T = 経過時間 (h)

P_1 = 初期の差圧 (Pa)

P_n = t 時間後の差圧 (Pa)

T_1 = 初期の温度 ($^\circ\text{C}$)

T_n = t 時間後の温度 ($^\circ\text{C}$)

得られた数値が

不活性ガス雰囲気でのコンテインメント制御の場合、

$$Tf < 2.5 \times 10^{-3}$$

一般的なコンテインメント制御の場合、

$$Tf < 10^{-2}$$

であれば合格とする。

不合格の場合、次に示すトレーサーガス法などにより、漏れ部を検出し、修理を行う。

• トレーサーガス法

密閉したアイソレータ内にヘリウムガスまたはフロンガスを封入し、500Paに加圧した後、ガス導入バルブを閉める。トレーサーガス検出器の検出管の先端を、アイソレータ表面のすべての溶接部、接合部、貫通部などから5～15mmの位置に保って、25mm/s以下の速さで走査し、漏れ箇所を確認する。

漏れを発見した個所は修理を行い、その個所の半径150mm以内のすべての溶接部、貫通部などについて、トレーサーガス法による試験を行う。

これに合格した場合、再度正圧維持法により試験を行う。

②グローブブリーチ速度検査

アイソレータは、グローブでの作業を採用するため、グローブが外れた／破れた場合など、本来あってはならないが、発生することが予想されるトラブルの安全性も確保しなければならない。アイソレータ内からハザード物質が外に漏れない確認のため、グローブポートを1ポート開放しグローブポートからの空気の流れ速度（グローブブリーチ速度）を測定し、0.5m/s以上であることを確認する。

③HEPAフィルタ

HEPAフィルタは、直径0.3μm以上の大きさの粒子を99.97%以上捕集できる性能を有するとされる。

圧力損失は、未使用時、標準風量で試験した場合、250Pa以下でなければならない。

• HEPAフィルタの負荷適正検査

HEPAフィルタの性能を確認するため、仕様規定する能力で運転し、HEPAフィルタ1ユニットごとの初期の圧力損失を測定する。初期の圧力損失が250Pa以下であることを確認する。

④HEPAフィルタの透過率試験（エアロゾル負荷法）

HEPAフィルタを通常の使用状態と等しく設置し、使用状態に等しい処理風量・圧力バランスを保った状態でHEPAフィルタ上流側からフィルタ内部へ平均粒子径約0.3μmのエアロゾルを時間的および位置的に均一に流入する。流入するエアロゾル濃度は、下流側の濃度測定に十分な量とする（一般的には $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 個/cft程度あればよいとされている）。

使用するエアロゾルは、PAO (Polyaphaolefin) やDOS (dioctyl sebacate)を用いることが多い。

[備考]

本試験は、単にフィルタ濾材の濾過性能を確認する試験ではなく、フィルタ固定と設置状態を含めてその性能が使用を満たしているか確認するものである。そのため、フィルタを装置に設置した状態で行う必要がある。

HEPAフィルタ透過率の測定方法は、次による。

- アイソレータを選定風速値の ± 0.025 m/s以内で運転する。
- HEPAフィルタ上流側にスモーク（試験粒子）を発生させて注入し、HEPAフィルタ下流へのリーク量を検査する。
- 対象粒子径は $0.3\mu\text{m} \leq$ 粒子とし、上流側濃度は 1×10^6 個/cft以上であることを確認する。
- 下流側ダクトの中心部の濃度を測定し、透過率を求める。

HEPAフィルタの透過率は、次の式によって算出する。

$$P = Cd/Cu \times 100$$

Cd ：下流側PAO濃度

Cu ：上流側PAO濃度

P ：HEPAフィルタの透過率(%)

濃度の単位は、光散乱式濃度計では質量濃度、光散乱式粒子計数器では個数濃度を使用する。

HEPAフィルタが複数段設置してある場合の総合透過率は次の式によって算出する。

$$P_n = Cd_n/Cu \times 100$$

ケミカルハザードアイソレータの仕様決定プロセスと基本性能評価について

Cd_n : n 段下流側PAO濃度

Cu : 1段目上流側PAO濃度

P : HEPAフィルタの透過率(%)

n : フィルタの段数

(3) 作業環境の評価

アイソレータは、1つの独立した作業空間である。そのため、清掃性・操作性に加え、照度・騒音・振動・温度など作業環境を考慮した設計が必要となる。

① 照度

作業面の平均照度は、500～1200ルクスにする。内部の反射が問題になる場合は、出力の調整を可能にして、手元の作業に支障がなく、快適に作業できる明るさが必要である。

・ 照度試験

アイソレータを選定風速値で運転し、送風機と照明器の温度が安定した後、作業台直上の照度をJIS C1609に規定する照度計によって測定する。作業台から高さ300mmの高さの作業空間後面と前面パネルの間を3等分した位置で作業空間側面から150mmを除いた部分について、300mm以内の等分割の点を測定点とする(図6)。

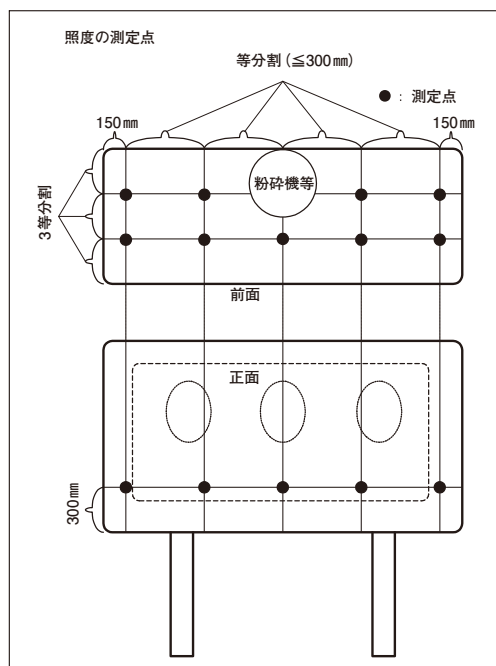


図6 照度試験

② 騒音

装置内部に格納する粉碎機その他の粉体取り扱い装置は、停止の状態で騒音レベルは67dB(A)以下とする。

・ 騒音レベル試験

アイソレータを選定風速値で運転し、JIS C1502に規定する普通騒音計およびJIS C1505に規定する精密騒音計によって、JIS Z8731に従って測定する。測定には聴感補正回路A特性を用いる。測定位置はアイソレータ両側面の中央とアイソレータの300±10mm前方で、高さ1500mmの位置またはアイソレータの300±10mm前方で、アイソレータの台上380mmとする(図7)。

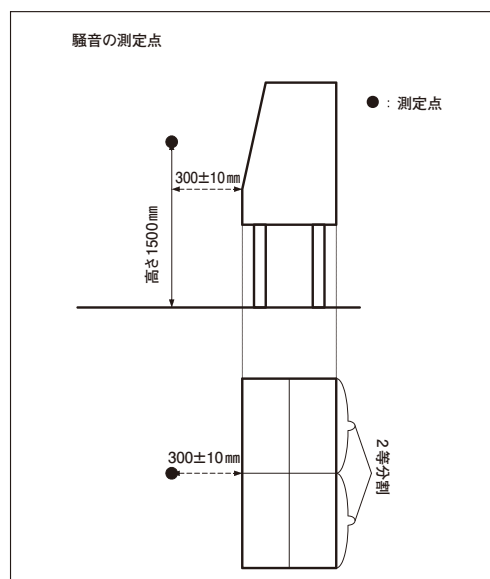


図7 騒音試験

③ 振動

作業台の3方向(X, Y, Z)に対する振動変位は5 μm RMS以下とする。

RMS値 = 0.707 × PEAK値

PEAK値は、正弦波の高さ(片側)として計算する。

・ 振動試験

アイソレータを選定風速値で運転する。振動周波数10～250Hzで振幅5 μmRMS以下を有効に測定できる振動計を使用する。検出器を作業台の中央に固定し、X軸方向(左右)、Y軸方向(前後)、Z軸方向(上下)の振幅を測定する。送風機運転時と停止時の振幅の差を作業台振幅とする。停止時の振幅は2 μmRMS以下とする(図8)。

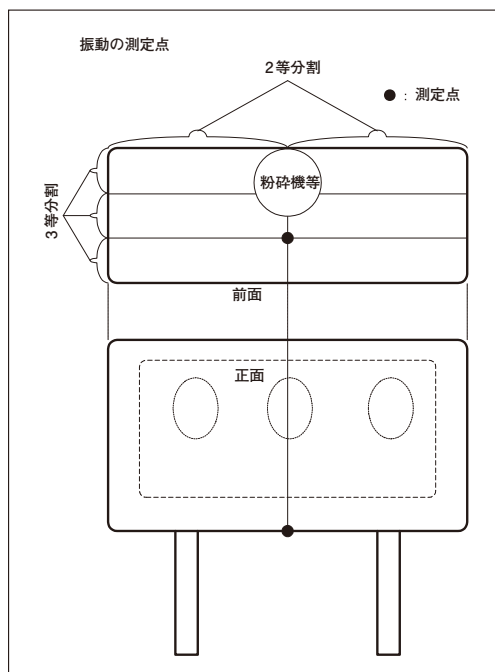


図8 振動試験

④空調(温度)

給排気が通常の使用時と同様に行って照明を使用する際、4時間経過後のアイソレータ内の温度が周囲の温度より8℃以上高くなってはならない。

・温度上昇試験

2個の温度計または温度検出管を用いる。1個を作業台の中心から30cm上の位置でアイソレータ内の温度を測定する。同時に他の1個は、空気流入部の上流8cmで周辺温度を測定する。送風機と照明を作動させ、選定風速値で運転する。4時間経過後の両者の温度差を記録する。周囲温度は19～28℃とする。

おわりに

本稿では、高薬理活性医薬品の増加に伴って重要性が増しているコンテインメント機器であるケミカルハザードアイソレータの製作プロセスおよび性能を評価する項目と方法を中心に述べた。コンテインメントシステムを構築するには、手間・時間・費用がかかることが多く、規制も厳しい。コンテインメント技術は交叉汚染防止、作業者の安全性確保、周辺環境の配慮から注目が集まっている。しかし、コンテインメント技術は機器だけに頼るのではなく、設置場所の環境や作業手順を考慮して最適化を図るべきものである。すべてにおいて最重視すべきは、作業者の安全性と操作性であり、それを軽視したシステムの構築は許されない。

■参考文献

- 1) ISPE日本本部Containment COP：医薬品製造における封じ込め技術紹介, PHARM TECH JAPAN, 25(6), 73-85(2009)
- 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, 51(7), 63-73(2009)