

# 安全な製造環境を作る 「封じ込め技術」を用いた機器

ホソカワミクロン(株) 三原 敬明

## ● はじめに

近年、医薬品製造業界では高い薬理活性をもつ製品（高活性薬品）を原料として扱う研究開発や、製造工程が急増している。高活性薬品は患者にとっては治療に有効である反面、医薬品製造現場の作業には極めて有害な物質であるといえる。

この高活性薬品の研究開発や製造工程における品質管理、さらに製造現場の作業保護のために「封じ込め」と呼ばれる技術が、近年著しく発達してきている。封じ込め技術とは、「他製品からの交叉汚染」、「作業員の製品からの曝露」、「流出による環境汚染」これらを防止するために研究されている技術である。本稿では医薬分野向けコンテインメント機器の紹介を通じて、封じ込め技術について解説する。

## ● 封じ込め技術とは

封じ込め技術とは、「他製品からの交叉汚染の防止」、「作業員の製品からの曝露防止」、「環境汚染防止」これらを目的として研究されている技術である。

欧米諸国では作業員保護の観点から日本より発達しており、かなり以前から封じ込め技術の研究が進められている。

封じ込め技術は、簡易的なものから作業員の曝露レベルを管理するものまで幅広くあり、必要とされる環境や作業目的に応じて分類され、各設備に採用される。

封じ込め技術とその設備例を表1に示す。

表1中の、パーティションや局所排気装置においては、一般環境下に多く使用されているが、セーフティブースは食品、医薬分野、アイソレータは医薬、原子力分野で多く使用されている。医薬や原子力分野は人体及び環境に有害な物質を使用することが多いため、より高度な封じ込め技術を有した機器が必要とされる。

今回は、医薬業界における代表的な封じ込め技術を用いた代表的な機器例を以下に紹介する。

表1 封じ込め技術と設備の分類

封じ込めレベル	封じ込め方法	設備例
低	物理的な遮蔽設備	パーティション等
↓	局所集塵装置	集塵フード+排気装置
↓	気流管理	セーフティブース(ダウンフローブース)
高	封じ込め機器	アイソレータ

## ● 封じ込め機器の紹介

### (1) セーフティブース

セーフティブースはクリーンブースの1種である。ブース内で発塵した粉塵を天井面からのラミナーフローによって飛散を抑え、ブース下部まで沈下させることにより、作業員の呼吸エリアの安全を確保することを目的とした機器である。セーフティブース構造の概略を図1に示す。

セーフティブースとクリーンブースの違いは、クリーンブースは機内の空間の清浄度を確保することを主眼に設計されているのに対し、セーフティブースは、ラミナーフローとその気流制御に主眼をおいて設計されている点である。

セーフティブースは、主に天井ユニット部と側面ユニット部で構成され、側面ユニット部には、一次フィルタ(中性能フィルタ)、ファン、二次フィルタ(HEPAフィルタ)が内蔵される。

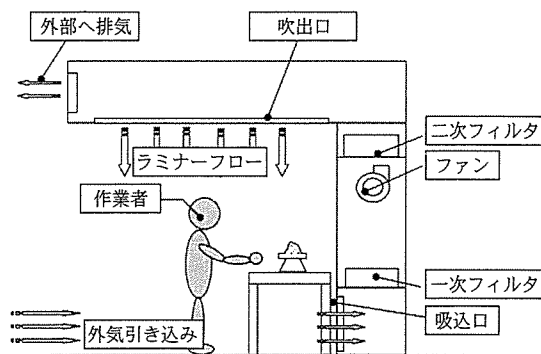


図1 セーフティブース構造

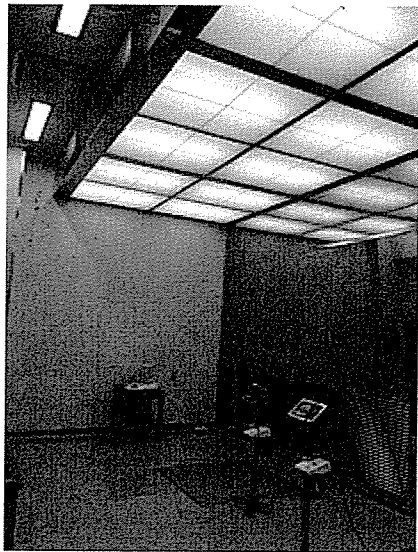


写真1 セーフティブース外観

天井ユニットには吹き出し面が全面に設けられ、風速分布に優れるメッシュスクリーンが取り付けされている。このメッシュスクリーンが均一なラミナーフローを形成し、作業者を有害物質から保護する役目を果たす。

気流フローはクリーンブースと同じく循環方式である。一般的なクリーンブースは本体周囲四方をビニールカーテンやポリカーボネート製のハードウォールで囲むが、セーフティブースは機内へのアクセス方向が解放型となっている。この機内アクセス口の天井ユニット側面に排気口を設け、気流の一部を外へ排気する。この排気風量分を、機内吸込口から外気としてブース内に別途引き込むことにより、気流フローが機外へ乱れることなくラミナーフローが安定し、粉塵のブース外への拡散を防ぐ構造となっている。また、機内で飛散した粉塵はおだやかに沈下し、吸込口へと運ばれ、機内部に設置されたフィルタに速やかに捕集される。そして、機内の空気は二次フィルタ(HEPAフィルタ)によって濾過され、清浄な空気となり、再び吹出ユニットへと循環する。

セーフティブースは使用する用途別に大小さまざまな形状がある。主に小型機は秤量作業用として、大型機はブース内部に粉碎機や造粒機を設置し、機器操作及びメンテナンス作業等の作業保護を目的に使用することが多い。当社では、ユーザーの要望に応じて大小さまざまな形状のセーフティブースを提案することが可能である。

オプションも豊富に用意されており、機内空調用に冷水コイルを設置することも可能である。さらに、ブース内ユーティリティ用として圧縮エアガンや、局排接続、100 Vコンセント等も設置可能であり、こちらもユーザーの要望に応じたさまざまなカスタマイズも可能である。

ハザード対策にも優れ、バグイン・バグアウト方式でフィルタ交換が可能なセーフティチェンジボックスもオプションとして取り揃えている。

続いて、セーフティブースの封じ込め性能確認について記す。

封じ込め機器の、封じ込め性能の評価に一般的に使用されている評価基準値は、OEL (Occupational Exposure Limit: 許容曝露管理量) である。OELは製剤等の製造現場で作業員が日々作

業を行っても、健康を損なうことなく生活することが可能な数値とされている。

このOEL値の測定をセーフティブースで行った。測定要領は、セーフティブース内にて模擬試料(ラクトース)で秤量作業を行い、作業時の機内作業者に装着した専用のサンプリングポンプにて浮遊粉塵のサンプリングを行った。

測定結果は作業姿勢や作業内容等に一定条件はあるものの、OEL値50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を達成した。

封じ込め機器のOEL値は、フード型一般集塵装置の1,000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下と比較するとセーフティブースの封じ込め能力が極めて高いことがわかる。また、完全密閉構造であるアイソレータが1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の性能であることと比較しても、作業エリアが解放型であるにもかかわらず、50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を達成したことは、これもまたセーフティブースの封じ込め機器としての能力の高さを改めて証明する形となった。

セーフティブースは気流によって封じ込め性能を確保しているため、他の封じ込め機器と比べ作業者の動作の自由度が高いことが特徴である。また、

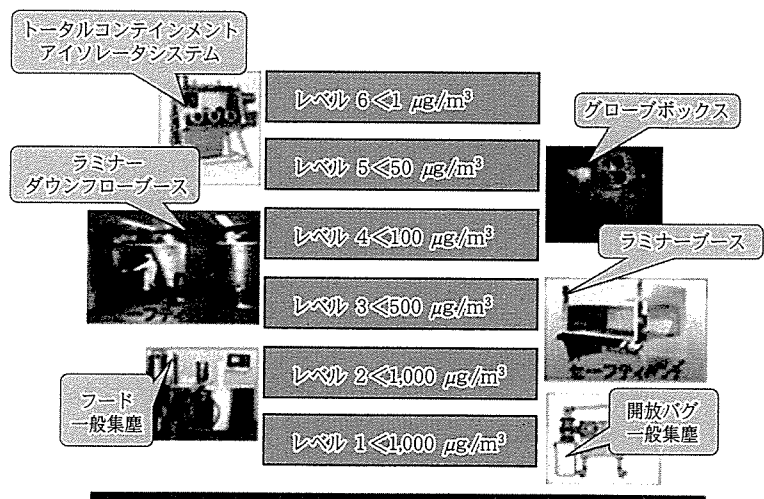


図2 コンテインメントレベルとOEL

局排設備を機内に設置したり、作業エリア周囲を局所的にカーテン等で遮蔽したりすることによって封じ込め性能をさらに向上させることも可能である。このように、作業用途に応じて多様な封じ込め形態をもたせることができるのもセーフティブースの特徴の1つである。

(2) アイソレータ

アイソレータとは、「環境及び作業員から物理的に完全に隔離する構造をもつ装置である」と定義されている。アイソレータは原子力分野で放射能実験による汚染から作業員を保護することを目的として開発されたのがはじまりとされている。その後、医薬分野において無菌試験や研究用に導入され、さらに製造分野に採用されて、今では世界中の製薬会社で幅広く使用されている。

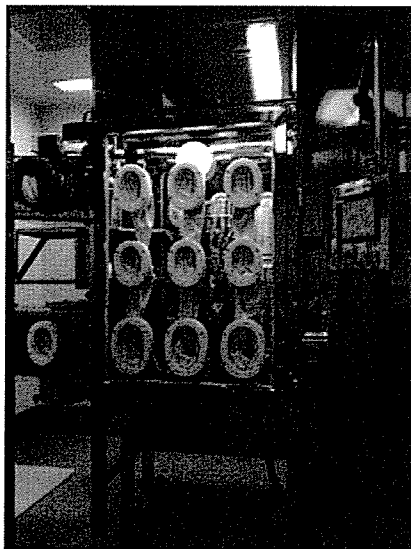


写真2 アイソレータ外観

アイソレータの構造フローを図3に示す。

図3は粉碎機を内蔵したタイプである。アイソレータは基本的に、気密性のある箱体の構造物に作業用グローブを設置した構造となっている。

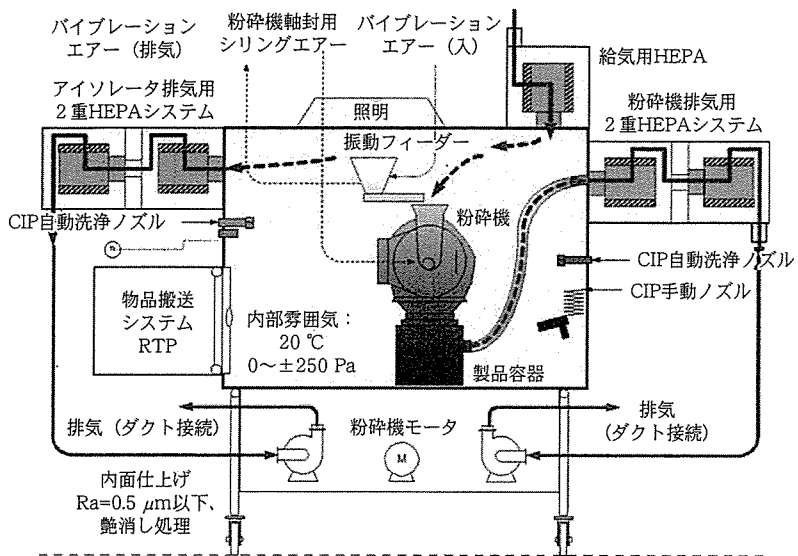


図3 アイソレータ構造フロー図

作業員は、アイソレータを密閉し、運転後に筐体に設置されたグローブを介して作業を行う。アイソレータの性能は気密性能ないし封じ込め性能であると言えるくらい気密は重要な要素である。アイソレータ本体の前面には機内アクセス用の扉を設置しているが、この扉は特殊なパッキンを採用することで機内の気密が保持され、有害物質が機外に極めて漏洩しがたい構造となっている。

給排気ラインには外部への有害物質の漏洩及び機内への交叉汚染防止のため、それぞれHEPAフィルタが装備される。

特に、排気側は外部への漏洩を防ぐためにHAPAフィルタが2重に設置されている。

当社アイソレータは、機外から安全かつ簡便にフィルタ交換が行える、PUSH-PUSH方式のフィルタユニットを採用しており、作業員が安全にフィルタ交換作業を行える構造となっている。また交換後のHEPAフィルタ捕集効率測定も容易に行えるようPAO粒子サンプリング用ノズルも備えている。

アイソレータ運転中には、用具の出

し入れや追加原料や製品の搬出入作業が生じる場合がある。このような作業が想定される場合には、インターロック付パスボックス(写真3)や、容器側の蓋と本体ドアが連動して開閉するRTPポート、バグイン・バグアウトを連続で行うことが可能な、連続ビニールライナ(写真4)等をアイソレータ筐体壁面に設置する。このような設備によって有害物質を封じ込めつつ、安全に搬出入を行うことが可能となる。

アイソレータの交叉汚染防止に重要とされることは作業後の清掃である。

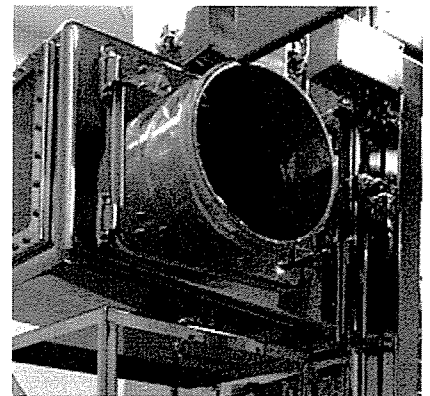


写真3 インターロック付パスボックス

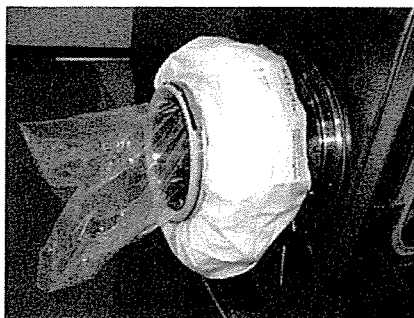


写真4 連続ビニールライナー

機内を洗浄ガンまたはスプレーノズルにて、ウェットダウンを行うことで機内に浮遊する微量な有害物質を湿潤させ、粉立ちを抑制することができる。

ウェットダウン～洗浄後のリンス洗浄のため、別途、精製水の接続口をアイソレータ筐体側面に備える場合もある。

ウェットダウン及びリンス洗浄後には圧縮エアを洗浄ガンから噴射して、機内部に付着した残水を除去し排水を行う。アイソレータには、この排水処理も重要な工程となる。排水には有害物質が含まれている場合もあるため、「ハザード排水用」、「一般排水用」と排水ラインを分けて排水を行う。この場合は、専用の切換弁にて分岐させて排水を行う。

作業性の向上も封じ込め技術を補助する重要な要素である。作業性が悪い機器だと、安全性の低下や封じ込め性能の低下を招きかねない。

アイソレータのガラス越しでのグローブを介した作業は想像以上に困難である。このため、楕円形のグローブポートを採用することで作業者の腕の稼働範囲を広げ、機内の作業性を向上させている。グローブポートは標準、8インチタイプを設定するが、機内の作業用途に応じて、10インチ、12インチとサイズを変更することもある。グローブの位置、大きさの検討又については損本体系その他の仕様も含め、ユーザ

一立ち会いの元でモックアップモデルにて特に念入りに検証し、最終製作仕様を決定する。

制御面でも封じ込め技術を有する。アイソレータは無菌製剤用を除き、基本的に機内の物質の漏洩がないように機内は陰圧運転となる。この陰圧運転を支障なく行えるか、運転前には毎回、本体の気密試験を行う運転シーケンスとなっており、気密試験に合格した後には運転が可能となるインターロック機能を備える。

アイソレータを運転すると、圧力センサで機内圧を常時監視し、付属の排気ファンへフィードバックして制御を行う。これは、アイソレータ内部の機内圧変化に対応し、どのような状況でも一定圧となるように制御を行うものである。また、一定の範囲を超えると機内圧の高・低警報が発生する。この他、各種計器の動作異常の監視、アイソレータ本体や粉碎機等、付属機器の運転パラメータ異常時には警報発報～機器停止となる制御も備えている。

万が一グローブが破損した場合には、機内の圧力監視から瞬時に排気風量が増加し、破損したグローブ部分のグローブポート吸込み面速度が一定速度以上になることで機内の有害物質の流出を防ぐ機能も備わっている。

## ● おわりに：まとめ

本稿では、封じ込め技術とその機器の紹介を通して、安全な製造環境を作る封じ込め技術について解説を行った。

日本は欧米諸国と比較して、製造現場における作業員保護の観点が遅れているのが実情である。

薬効の高い医薬品の開発及び生産には、高活性薬品の使用は、近年、欠かすことのできないものとなっており、これに対して交叉汚染防止や作業員の保護が近年必須となってきている。このため封じ込め機器は、今後益々需要が高まるものと思われる。

今回紹介した封じ込め機器、セーフティブース、アイソレータは、単機でも使用目的に応じた封じ込め性能を発揮することはもちろんだが、セーフティブースとアイソレータを組み合わせることでさらなる封じ込め性能が期待できる。アイソレータの運転時はもとより、機器のメンテナンス時、製品の搬出入時の交叉汚染や作業員の曝露防止に大きな効果をもたらすと思われる。

また、相互機器間の運転インターロックを取る等制御面での連動をとることによってさらに運用上の安全性も高まるものと思われる。

今回紹介した封じ込め技術を有する当社のセーフティブース、アイソレータが医薬品のさらなる発展と、製造現場で働く作業員の方々の安全性の向上に貢献できれば、この上ない幸いである。

## 筆者紹介

### 三原敬明

ホソカワミクロン㈱  
技術統括部 東京技術部  
医薬プロジェクトチーム