

高薬理活性製剤取り扱い現場の環境評価

熊澤 俊介，竹内 裕貴，小塚 祥二，小沼 雅敬

1 はじめに

医薬品の開発、製造を進めている取り扱い現場では、高薬理活性製剤による他製品への交叉汚染（クロスコンタミネーション）、及び製剤の開発や製造にかかわる作業従事者への曝露が懸念されており、安全面でのリスクマネジメントの観点から、使用する製剤の気中濃度管理は重要である。また交叉汚染や作業従事者への曝露を回避するためには、外部への飛散影響を抑えた封じ込めの対策が必要である。

高薬理活性製剤の取り扱いにおいては、対象となる物質の危険度と曝露程度の度合からリスクを算出できるという考え方がある¹⁾。曝露量は、物質の取り扱い量とその飛散性からある程度推察される。一方、物質の取り扱いにおける、リスク対応に必要となる封じ込め設備や方法が、曝露量と職業曝露限界（OEL: Occupational Exposure Limits）から選定されている¹⁾²⁾。選定された封じ込め設備や方法が、OELを満たしているかを評価することが封じ込め評価の目的になる^{1)~4)}。

製薬に使用される機器の性能評価及び曝露評価としては、国際製薬技術協会（ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering）の委員会にて、APCPPE（Assessing Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment）ガイドラインが作成されている。APCPPEでは、粉体を対象とした作業空間の気中汚染と、設備の表面汚染をターゲットとし、液体やガスによる汚染は対象としてはいない。また設備及び設備設置現場での評価を対象にしているため、サンプリング方法や条件なども記載されている¹⁾。

今回、製薬に関する封じ込め評価方法を説明すると共に、その評価に活用できる測定機材の紹介を行う。

2 分析概要

封じ込め評価での粉体採取方法は、大きく分けて三つの方法がある。設備周辺で粉体が飛散する可能性のある場所に捕集サンプラーを固定して設置する方法、設備を操作する作業従事者自身に捕集サンプラーを取り付ける方法、設備の外部表面や設置場所の壁床表面を拭き取り

材で拭き取る方法である。それぞれの方法で捕集や採取を行う目的が異なるため、評価方法を使い分けることが重要である¹⁾⁴⁾。

評価に使用する物質は、設備や作業において実際に使用する実薬で行うことが好ましいが、実薬の安全性や実薬自体の分析方法の有無、また実設備での使用に対する以後の作業や洗浄などの課題が発生する場合がある。そのためAPCPPEでは、代替粉体として現状7種類（ラクトース、ナプロキセンナトリウム、マンニトール、アセトアミノフェン、インスリン、リボフラビン、スクロース）の使用を提案している¹⁾。

一方、代替粉体は実薬とは物理的、化学的特性が異なるため、飛散や曝露に対して挙動が異なることを認識しなければならず、その評価結果は、対象設備での実際の使用物質の封じ込め性能を保証していることにはならない点に注意が必要である。各代替粉体の特徴は異なるため、検出感度、設備使用履歴、洗浄し易さ、使用量、粒子径等を考慮し、用途と状況を勘案して実薬の挙動をなるべく模擬できる粉体を選択する必要がある。代替粉体での試験結果より、交叉汚染や曝露量として許容できるかを評価することが可能である¹⁾。

3 分析評価例

3.1 気中濃度の評価

分析評価例として、ここでは模擬空間（ラクトースを取り扱っている設備）における粉体採取操作、及び測定方法として気中採取法の例を示す⁴⁾。

粉体の捕集サンプラーはISO7708に合致しているIOM（Institute of Occupational Medicine）サンプラーを用いた。IOMサンプラーの外観を図1に示す。IOMサンプラー自体は作業環境測定での個人曝露評価にも用いられており、100 μm 粒子径 50 % カットオフの特性になっている⁵⁾。捕集用のフィルタはPALL 製石英フィルタ（ $\phi 25\text{ mm}$ 等）を用い、有機物低減のため、サンプラー装着前に空焼きを行った後、使用した。

柴田科学製 MP- $\Sigma 300\text{NII}$ ポンプなどをチューブでIOMサンプラーに接続し、2 L min^{-1} で吸引しながら、評価を必要とする現場での一連の作業に掛かる時間に合



図1 IOM サンプラー外観

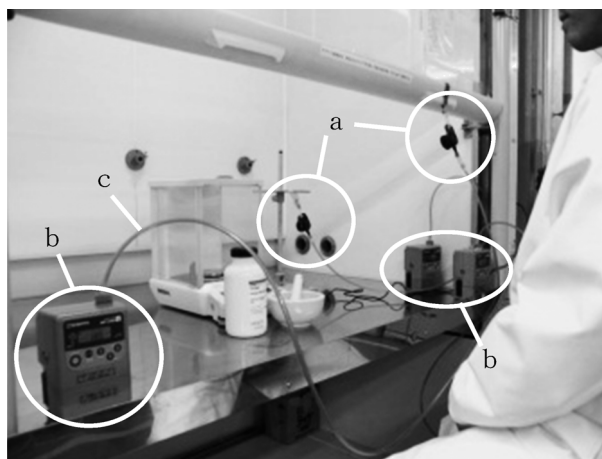


図2 サンプリング場所とサンプラーの設置例
a: IOM サンプラー, b: 吸引ポンプ, c: ポンプ接続チューブ

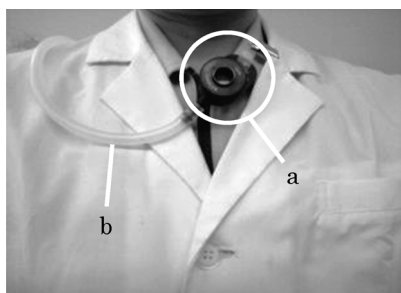


図3 サンプラーの付け方
a: IOM サンプラー, b: ポンプ接続チューブ

わせて捕集を行った。クリーンベンチ作業での、捕集サンプラーの設置場所の例を図2に示す。実際の捕集サンプラーの設置場所は、製薬設備での薬剤投入箇所、機材接続箇所、薬剤搬出箇所、また薬剤調製場所など、設備構成や作業工程で選定していく必要がある。

作業者自身に装着する場合は、例えば図3に示すように、白衣などの正面胸元付近に捕集サンプラーをテープ等で貼り付け、腰の後ろに固定した吸引ポンプとチューブで接続し捕集できるようにした。胸元に取り付けるのは、作業者が呼吸する際に粉体を吸引する可能性を、模擬的に評価するためである。

決められた時間で捕集した後、サンプラーからフィル

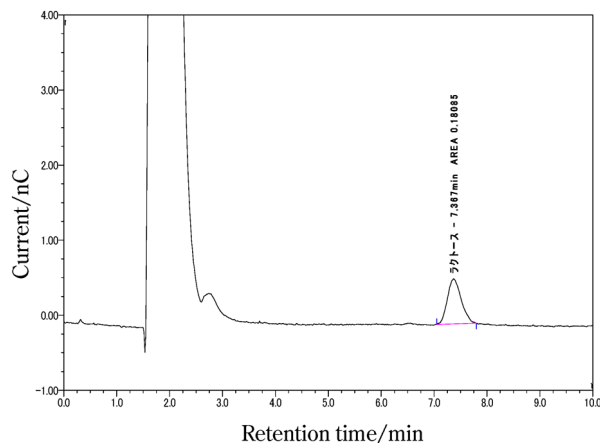


図4 ラクトースのクロマトグラム

測定条件: カラム, Carbo Pac PA1; 溶離液, A 100 mmol L⁻¹ NaOH, B 100 mmol L⁻¹ NaOH/0.5 mol L⁻¹ CH₃COONa; 流量, 0.25 mL min⁻¹; 注入量, 100 μL; 標準液濃度: 10 μg L⁻¹

タを取り出した。フィルタは溶媒で抽出後、必要に応じてろ過を行い定容とした。定容した液の一部をイオンクロマトグラフィーなどで分析した。濃度が高かった場合は適宜希釈した。今回、測定はサーモフィッシャーサイエンティフィック製 ICS-3000 で行った。ラクトースのクロマトグラムの例を図4に示す。濃度調製した検量線を用いて抽出液の濃度を算出し、フィルタの付着量に換算、その後、捕集した気体量から気中濃度量 (μg m⁻³) を求めた。分析結果と OEL の程度を比較して、取り扱い現場の安全性を評価した。

封じ込め評価では多くの場合、結果に対するバリデーションとして、検量線の直線性、繰り返し再現性、装置安定性、添加回収率なども求められている。

3.2 粉体飛散装置

封じ込め評価を行う場合、実際の作業を模擬して粉体の取り扱いを行うが、例えば稼働前設備で作業自体ができない場合や、何らかの理由で実使用粉体の現場での取り扱いが難しい場合がある。その場合は模擬粉体を意図的に取り扱って、粉体が飛散している空間を作り出し、評価することも必要になる。

図5に示すような粉体飛散装置を用い、粉体を噴霧することで、飛散している気中空間を模擬的に作り出すことも可能である⁶⁾。飛散装置で使用する粉体粒径は、代替粉体に使用されるラクトースの場合は、1~10 μm 程度の粒子径の粉体として、また4時間程度までなら一定量の連続した粉体噴霧が可能な機構となっている。

設置場所の例を図6に示す。粉体取り扱いが困難な局所排気設備等に対して、封じ込め評価が必要とされる飛散空間の作製には、本装置が十分活用できると考えられる。

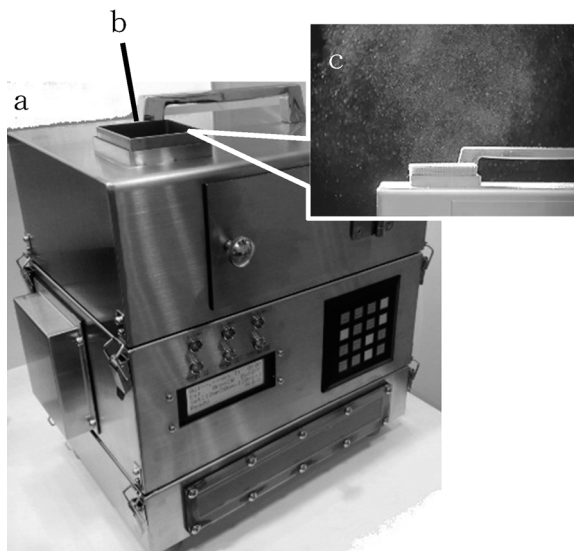


図5 粉体飛散装置及び噴霧状態
a: 装置外観, b: 噴霧口, c: 噴霧状態



図6 粉体飛散装置の設置例
a: 粉体飛散装置

4 ま と め

今回は製剤取り扱い現場における安全性評価に必要な分析技術と、その評価例を説明してきた。製剤に要求される機能や特性が向上するに伴い、製造設備も新たな設計や変更が求められる可能性がある。そのため医薬品への交叉汚染や作業者の安全性の指標となる封じ込め評価の重要性は、今後さらに高くなるものと考えられる。引

き続き、要求に応えられる評価方法の開発及び運用を進めて、サービスの提供体制を整えていく。

文 献

- 1) 島 一己：“封じ込め技術 ケミカルハザード対策の基本”，(2013)，(北森出版)。
- 2) 茂森一輝：ぶんせき，**2020**，188。
- 3) 製薬機器の封じ込め（コンテインメント）性能評価（第2版），ISPE，(2012)。
- 4) 藤野晴互，西沢正人，熊澤俊介：クリーンテクノロジー，**28**(7)，20 (2018)。
- 5) 鷹屋光俊：エアロゾル研究，**34**(3)，153 (2019)。
- 6) 尾崎和彦：クリーンテクノロジー，**29**(2)，34 (2019)。



熊澤俊介 (Syunsuke KUMAZAWA)
東芝ナノアナリシス株式会社 (〒235-8522 神奈川県横浜市磯子区新杉田町 8 番地)。《現在の研究テーマ》高薬理製剤やナノマテリアル環境評価。《趣味》ドライブ，野球観戦。
E-mail : syunsuke.kumazawa@nanoanalysis.co.jp



竹内裕貴 (Hirotaka TAKEUCHI)
東芝ナノアナリシス株式会社 (〒235-8522 神奈川県横浜市磯子区新杉田町 8 番地)。《現在の研究テーマ》抗がん剤分析法の研究。《趣味》生き物観察，映画鑑賞。
E-mail : hirotaka.takeuchi@nanoanalysis.co.jp



小塚祥二 (Shoji KOZUKA)
東芝ナノアナリシス株式会社 (〒235-8522 神奈川県横浜市磯子区新杉田町 8 番地)。《現在の研究テーマ》無機化学分析，病院等の環境評価。《趣味》サッカー観戦。
E-mail : shoji.koduka@nanoanalysis.co.jp



小沼雅敏 (Masayuki ONUMA)
東芝ナノアナリシス株式会社 (〒235-8522 神奈川県横浜市磯子区新杉田町 8 番地)。《現在の研究テーマ》無機化学分析，製薬/医療機関向け環境評価。《趣味》ランニング，犬の散歩。
E-mail : masayuki.onuma@nanoanalysis.co.jp

会社ホームページ URL :

<https://www.nanoanalysis.co.jp/index.html>

関連製品ページ URL :

https://www.nanoanalysis.co.jp/business/case_example_66.html