

製薬機器の粒子封じ込め (コンテインメント) 性能評価

大阪事業所 木須 直子・上田 朋恵・寺田 竜 / 千葉事業所 宮台 博
環境事業部 山内 幹人

1 はじめに

医薬品の製造・開発現場において、高薬理活性物質の取扱いが増加しており、作業員への暴露（労働安全衛生面）や交差汚染（品質面）を防止するための封じ込め対策が必要になってきている。ここでは、空中を飛散・浮遊し、肺呼吸によって体内へ取り込まれる、あるいは、交差汚染を起こす、「粉体」の封じ込めについて述べる。

まず、封じ込めが必要かどうか、どのくらいのレベルの封じ込めが必要かということであるが、1日許容摂取量（ADI：Acceptable Daily Intake）や作業員暴露許容限界（OEL：Occupational Exposure Limit）、飛散の度合い及び取り扱い量などから、決定することが可能である。表1から表3にイギリスの健康有害物質管理規則（COSHH：Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2004/2005）の例を示す¹⁾。日本国内ではここまで具体的な法令や規則などはないが、欧米の製薬会社と関係のある企業から徐々にこの様

な考え方が広まり、各社の基準で封じ込め対策がとられている。表4に国内での暴露管理レベルの設定例を示す²⁾。

2 SMEPAC とは

封じ込め施設を整備し使用する際には、必要とされる封じ込め性能が要求どおりに発揮されるか、維持されているかということが問題となる。この封じ込め性能をどのように評価を行うかの指標となるのが、SMEPAC（Standardized Measurement of Equipment Particulate Airborne Concentration）である。国際製薬技術協会（ISPE：The International Society for Pharmaceutical Engineering, Inc.）にSMEPAC委員会が設置され、2005年に

表1 COSHHにおける曝露の度合い

取り扱い量	飛散の度合い		
	低い	中程度	高い
小 (small) gm	EPS1	EPS1	EPS2
中 (medium) kg	EPS2	EPS3	EPS3
大 (large) Tonnes	EPS2	EPS4	EPS4

表2 COSHHにおける設備グレード

Hazard Group	OEL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	設備のグレード Control Approach			
		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
A	>1,000	1	1	1	2
B	100 ~ 1000	1	1	2	3
C	10 ~ 100	1	2	3	4
D	1 ~ 10	2	3	4	4

表3 COSHHにおける設備グレードに対する具体的な設備例

設備グレード	設備例
1	一般空調
2	局所排気, 部分封じ込め, 気流管理
3	封じ込め
4	専門家の助言を求める領域

表4 暴露管理レベルの設定例

特性		カテゴリー	1	2	3	4	5	6
OEL：暴露管理濃度 (8hr 労働平均)		$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>1000	100 ~ 1000	10 ~ 100	1 ~ 10	1 ~ 0.1	<0.1
ADI：1日許容摂取量		/人・日	100mg	1mg	0.1 ~ 1mg	10 ~ 100 μ	1 ~ 10 μg	<1 μg
許容付着量 (施設)		/100 cm^2	100mg	1mg	0.1 ~ 1mg	10 ~ 100 μ	1 ~ 10 μg	<1 μg
STEL<3 × OEL 短期許容曝露量 (15分平均)		$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>3000	300 ~ 3000	30 ~ 300	3 ~ 30	3 ~ 0.3	<0.3
毒性	急性経口毒性 LD50	mg/kg	>2000	500 ~ 2000	50 ~ 500	5 ~ 10	<5	<5
	反復投与毒性 (無毒性量)	mg/kg・日	>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・		なし	なし	発がん性疑い	発がん性疑い	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

注：文献2) Page37より引用

ISPE Good Practice Guide “Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment” が発行された。日本では、ISPE 日本本部に CONTAINMENT COP が作られ、この日本語版「製薬機器の粒子封じ込め（コンテインメント）性能評価」³⁾ が 2007 年に発行された。これに基づく評価を SMEPAC と称している。

SMEPAC では以下のようにして、封じ込め性能評価を実施している。

危険が伴う実薬の代わりにラクトースを使用して、実際の作業工程を実施し、その際に以下の①から③のサンプリングを実施する。

①個人ばく露サンプリング（図 1-1, 図 1-2）

作業者のばく露状況を測定するために、作業者の口元から 30cm 以内の場所に個人ばく露サンプラー（中にフィルターがセットされている）を取り付け、腰などに取り付けたミニポンプに接続し、フィルター捕集を行う。

②静置サンプリング（気中濃度測定）（図 2）

気中への飛散状況を測定するために、主にバルブ等の封じ込め機器周辺に設置した静置サンプラー（中にフィルターがセットされている）にポンプを接続し、フィルター捕集を行う。

③スワブサンプリング（図 3）

機器表面、壁面、床面、作業者の衣服等、作業者への付着や交差汚染の懸念されるポイントを中心に、スワブスティック（綿棒）を用いて拭き取りを行う。通常は 10cm × 10cm の範囲内を水や溶媒で湿らせたスワブスティック等で拭き取る。

測定対象となる機器の特性や作業方法を考慮して、サンプリングポイントを設定する。図 4 にドッキングシステムにおけるサンプリングポイントの例を示す。

フィルターやスワブスティックなどサンプリングメディアに捕集されたラクトースを抽出し、定量する。定量結果から、空気中の濃度や一定面積あたりの飛散量を求める。



図1-1 個人暴露サンプリング



図1-2 個人暴露サンプリング

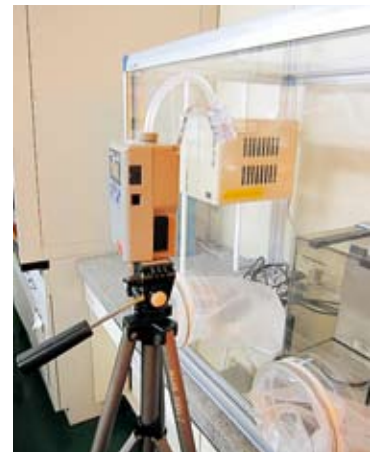


図2 静置サンプリング（気中濃度測定）

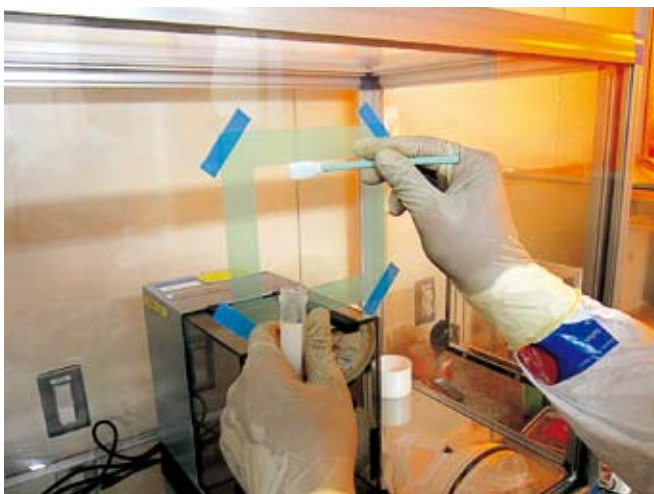


図3 スワブサンプリング

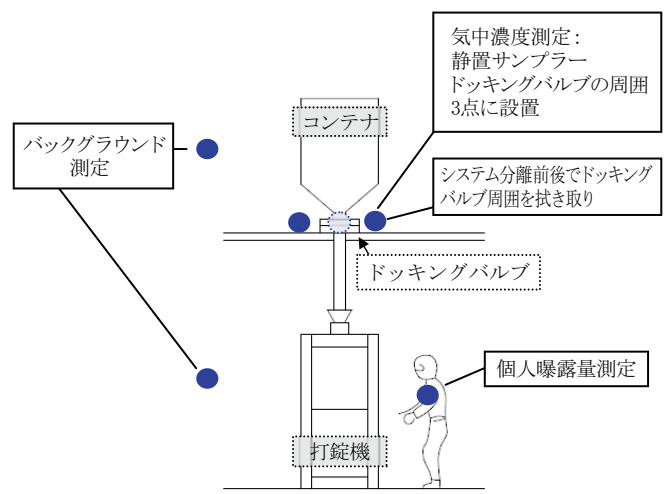


図4 ドッキングシステムにおけるサンプリングポイント例

2012年5月には、2nd edition⁴⁾が発行され、ISPE日本本部 CONTAINMENT COPで翻訳作業中である(2012年10月現在)。2nd editionでは、代替試料が7種類に増えた(表5)。ラクトースの定量限界ではカバーできない低いOEL ($0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満)のより高い薬理活性を持つ化合物が開発され、より高度な封じ込め性能が要求されているため、より検出限界の低い化合物が代替試料として求められているという背景がある。また、代替試料はあくまでも代替であって、実薬とは異なる物理特性を持っていることを配慮しなければならないが、代替試料の種類が増えたことで実薬に近い挙動を示す代替試料を選択することにより、実薬の封じ込め度合いが推測しやすくなるという利点も考えられる。

3 分析事例

3.1 ラクトース

ラクトースは、測定をしている人間に無害かつ交差汚染のリスクがないことや、コスト、入手のしやすさ、水に溶解しやすいなどの利点から、代替試料として第一に選択された。しかし、化学構造的にUV吸収がなく、極性が高いため一般的にHPLCで使用されるODSカラムには保持されない。そのため、以下のような特殊なHPLCシステムを使用することにより、誘導体化をせずにラクトースの高感度測定をすることが可能となる。

HPLC 条件

検出器：電気化学検出器

カラム：糖の分離に適した液体クロマトグラフィー用陰イオン交換樹脂を充填したもの
移動相：水酸化ナトリウム水溶液

抽出溶液における定量範囲は、SMEPAC (1st edition) では、 $0.005 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、当社では、 $0.001 \sim 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ とより広い範囲での定量が可能である(図5)。 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ は抽出液量2mLとした場合、スワブ試験では、 $0.002 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$ に相当する。 $4\text{L}/\text{min}$ で30分間吸引を行った気中測定

では、 $0.017 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当する。

また、2nd editionで追加された、マンニトールやスクロースについても類似の条件で測定が可能である。

今後は、より低濃度での測定を可能にする条件を検討予定である。

3.2 アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは鎮痛剤として使用される薬物である。LC-MSを使用することにより、ラクトースよりも低い検出限界での測定が可能であるが、実薬のため、その取り扱いや試験後の残留には注意が必要である。

表5 代替試料

名称	構造式	特徴	利用の例
Lactose ラクトース (乳糖)	 C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ Mol. Wt.: 342.3	広い粒度分布の範囲で利用できる。安価。水溶性が高い。低毒性。	第一選択
Naproxen sodium ナプロキセンナトリウム	 C ₁₄ H ₁₃ NaO ₃ Mol. Wt.: 252.24	感度が高い。高価。水溶性高い。飛散性が高い。	低OELの実薬を取り扱う設備(より低い検出下限が必要)
Mannitol マンニトール	 C ₆ H ₁₄ O ₆ Mol. Wt.: 182.17	ラクトースと同じ。試薬グレード(粒度)少ない。	マンニトールを使用する設備のとき、ラクトースのバックグラウンドを避けたいとき。
Acetaminophen/ paracetamol アセトアミノフェン	 C ₈ H ₉ NO ₂ Mol. Wt.: 151.16	解熱鎮痛薬(原薬)	低OELの実薬を取り扱う設備(より低い検出下限が必要)
Insulin インスリン	Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys(1)-Cys(2)-Thr-Ser-Ile-Cys(1)-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys(3)-Asn-OH=Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys(2)-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys(3)-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-OH	使用頻度少ない。毒性あり。	(事例限定)
Riboflavin リボフラビン (ビタミンB2)	 C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆ Mol. Wt.: 376.36	UV光にて表面汚染確認可能(蛍光性有り)	汚染の範囲を可視化したいとき
Sucrose スクロース (ショ糖)	 C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ Mol. Wt.: 342.3	ラクトースと同じ。試薬グレード(粒度)少ない。	スクロースを使用する設備のとき、ラクトースのバックグラウンドを避けたいとき。

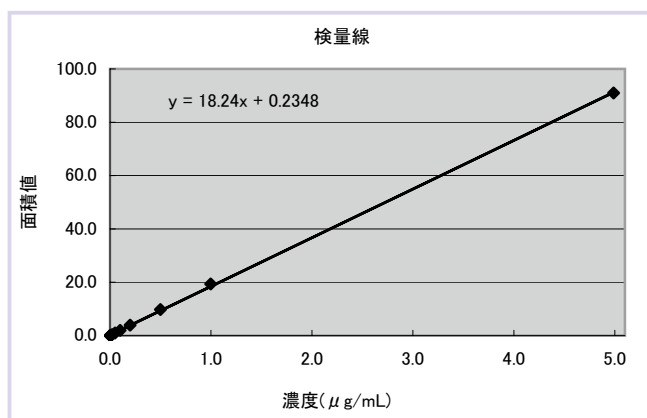


図5 ラクトース検量線

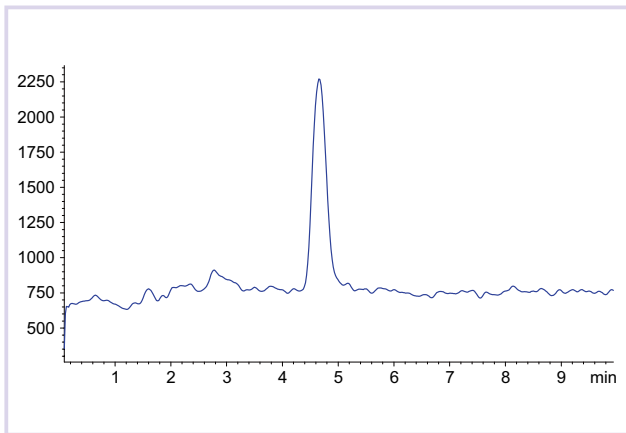


図6 アセトアミノフェン (1ng/mL) のマスククロマトグラム (SIM)

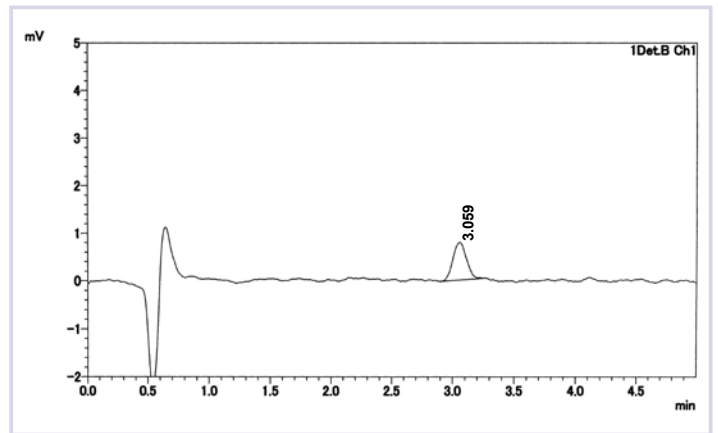


図7 ナプロキセンナトリウム (0.05ng/mL) の液体クロマトグラム

HPLC 条件

検出器：質量分析計（四重極型など定量に適したタイプ）

カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの（例えば SUMIPAX ODS L など）

移動相：水 / アセトニトリル / ギ酸混液

SMEPAC では、種々の分析方法による検出限界の範囲を 0.1 ~ 40ng / サンプルングメディアとしており、当社では、1ng/mL での検出が可能である（図 6）。

この検出限界は、当社通常サンプルング条件（8L/min × 15min）による気中濃度測定では 0.0084 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当し、スワブ試験では、0.001 $\mu\text{g}/100\text{cm}^2$ に相当する。

3.3 ナプロキセンナトリウム

ナプロキセンナトリウムも鎮痛剤として使用される薬物である。化学構造上、蛍光を発するため、蛍光光度計により、高感度な測定が可能である。ただし、アセトアミノフェンと同様の注意が必要である。

HPLC 条件

検出器：蛍光光度計

カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの（例えば SUMIPAX ODS Z-CLUE など）

移動相：水 / アセトニトリル / ギ酸混液

SMEPAC では、検出限界を 0.2ng / サンプルングメディア未満としている。2mL で抽出した場合には、0.1ng/mL に相当する。当社では、0.05ng/mL での測定が可能である（図 7）。

4 おわりに

医薬品の開発傾向として、抗がん剤などのケミカルハザード物質の割合が増えていくことは必然である。今後、医薬品製造における品質面、医薬品製造設備の作業者の安全面、更には医薬品製造設備周辺の環境面から、封じ込めの必要性は、更に高まるものと思われる。このような状況においては、封じ込め性能評価の果たす役割も、益々重要となってくる。当社では、封じ込め性能評価において、サンプルングデザイン～サンプルング～分析のサービスを提供している。作業環境測定で培ってきたサンプルング技術と、医薬品登録申請のためのレギュレーションに基づいたデータ取得で培ってきた分析技術を活かした総合分析会社ならではのサービスである。お客様の多様なニーズにお応えするとともに、さらに技術力を高めていく。

文 献

- 1) 島 一己, 化学装置, 2009年7月号
- 2) 島 一己, 封じ込め技術のすべてが分かる本～ケミカルハザード物質から身を守る～
- 3) 製薬機器の粒子封じ込め (コンテインメント) 性能評価, ISPE Good Practice Guide
- 4) Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment Second Edition, ISPE Good Practice Guide



木須 直子
(きす なおこ)
大阪事業所



上田 朋恵
(うえだ ともえ)
大阪事業所



寺田 竜
(てらだ りゅう)
大阪事業所



宮台 博
(みやたい ひろし)
千葉事業所



山内 幹人
(やまうち みきと)
環境事業所