

高活性物質の封じ込め技術に関する最近の動向 (封じ込め設備の構築とその事例)



2009年03月



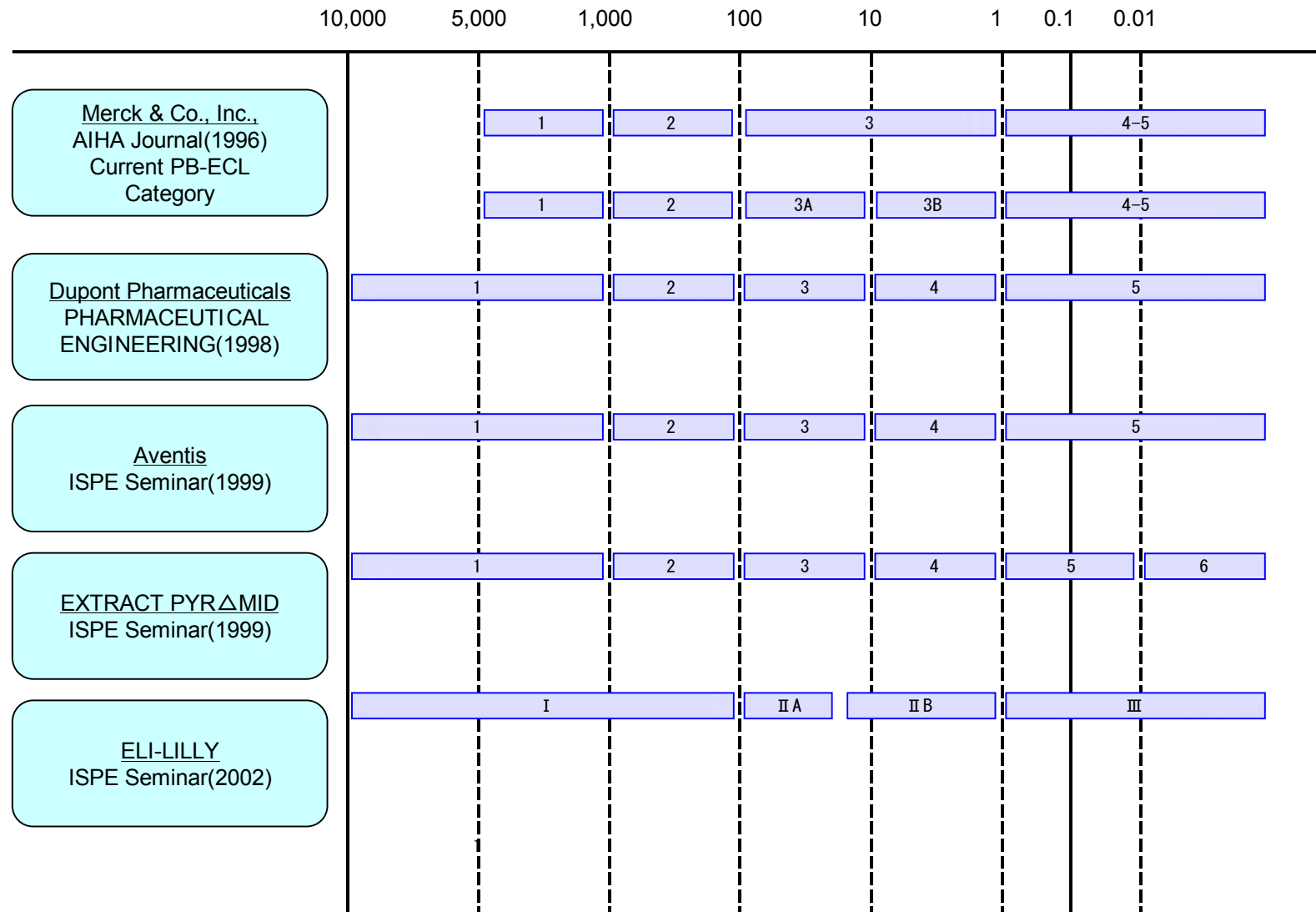
 **Pharma Solutions Co., Ltd.**
ファルマ・ソリューションズ株式会社

(1)APIの許容暴露量管理区分(OEB)を設定する。

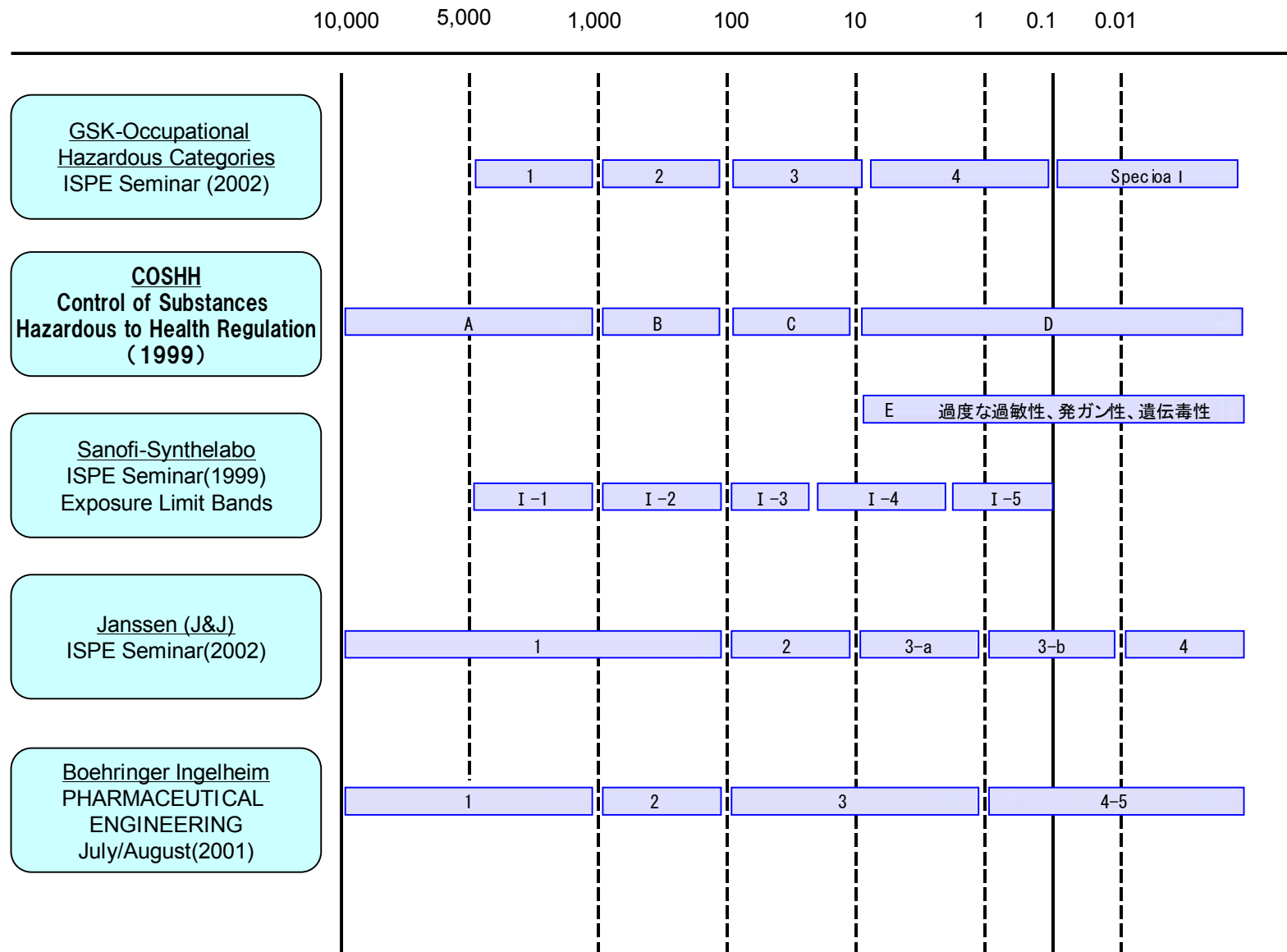
		1	2	3	4	5	6
OEL：暴露監理濃度 (8時間労働平均)	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>1,000	100~1,000	10~100	1~10	1~0.1	<0.1
ADI 1日許容摂取量	/日・人	100mg	1mg	0.1~1mg	10~100 μg	1~10 μg	<1 μg
許容付着量(施設)	/100 cm^2	100mg	1mg	0.1~1mg	10~100 μg	1~10 μg	<1 μg
STEL<3×OEL 短期許容暴露量(15分 年均)	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	>3,000	300~3,000	30~300	3~30	3~0.3	<0.3

薬理活性(力価)		mg/日	>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)	mg/kg・日	>20	2~20	0.2~2	0.02~2	<0.02	<0.02
	発癌性 遺伝毒性 異物原性 産業衛生学会 IARCなど		なし	なし	発癌性疑いあり	発癌性疑いあり	発癌性	発癌性
	生殖発生毒性 (催奇形性)	妊娠可能な女性 性に対し			警告	警告	禁忌	禁忌

ISPEで発表されたOEB事例



ISPEで発表されたOEB事例



(2) 各製剤工程の主薬の状態を理解する

① 暴露度合区分:

EPS(Exposure Predictor Solid Band)の設定

	少量 (mg単位)	中量 (kg単位)	多量 (Ton単位)
低 (成形ペレットなど)	EPS1	EPS1	EPS2
中 (結晶質・造粒品など)	EPS1	EPS2	EPS3
高 (微粉など)	EPS2	EPS3	EPS4

(2) 各製剤工程の主薬の状態を理解する

尚、表中の飛散性は、一般的な製剤工程に対し、以下の通り設定するものとする。

**低：成形ペレット品・裸錠(ハード)・カプセル・コーティング錠
液剤・懸濁液剤・湿潤された粉体など**

**中：裸錠(ソフト)・顆粒剤・造粒品(湿式造粒・乾式造粒・
湿式ペレット・造粒済乾燥品・コーティング造粒品・経口顆粒剤・
凍結乾燥後の容器に付着した粉体など**

高：微粉・粉末剤・散剤・細剤など

(2) 各製剤工程の主薬の状態を理解する

②製剤工程のライフサイクルに対して想定を行う

(a)投入・仕込み

(b)製剤

(c)中間サンプリング

(d)払い出し

(連続工程の場合は(a)(b)(c)(d)は区別なく遂行される)

(e)分解・失活・洗浄

(定置洗浄の場合は、分解工程がない)

(f)乾燥・滅菌

(g)切り替え準備

（２） 各製剤工程の主薬の状態を理解する

③主薬と賦形剤が混在する場合

**④封じ込め装置が開放される場合
（品目切り替え時のリスク）**

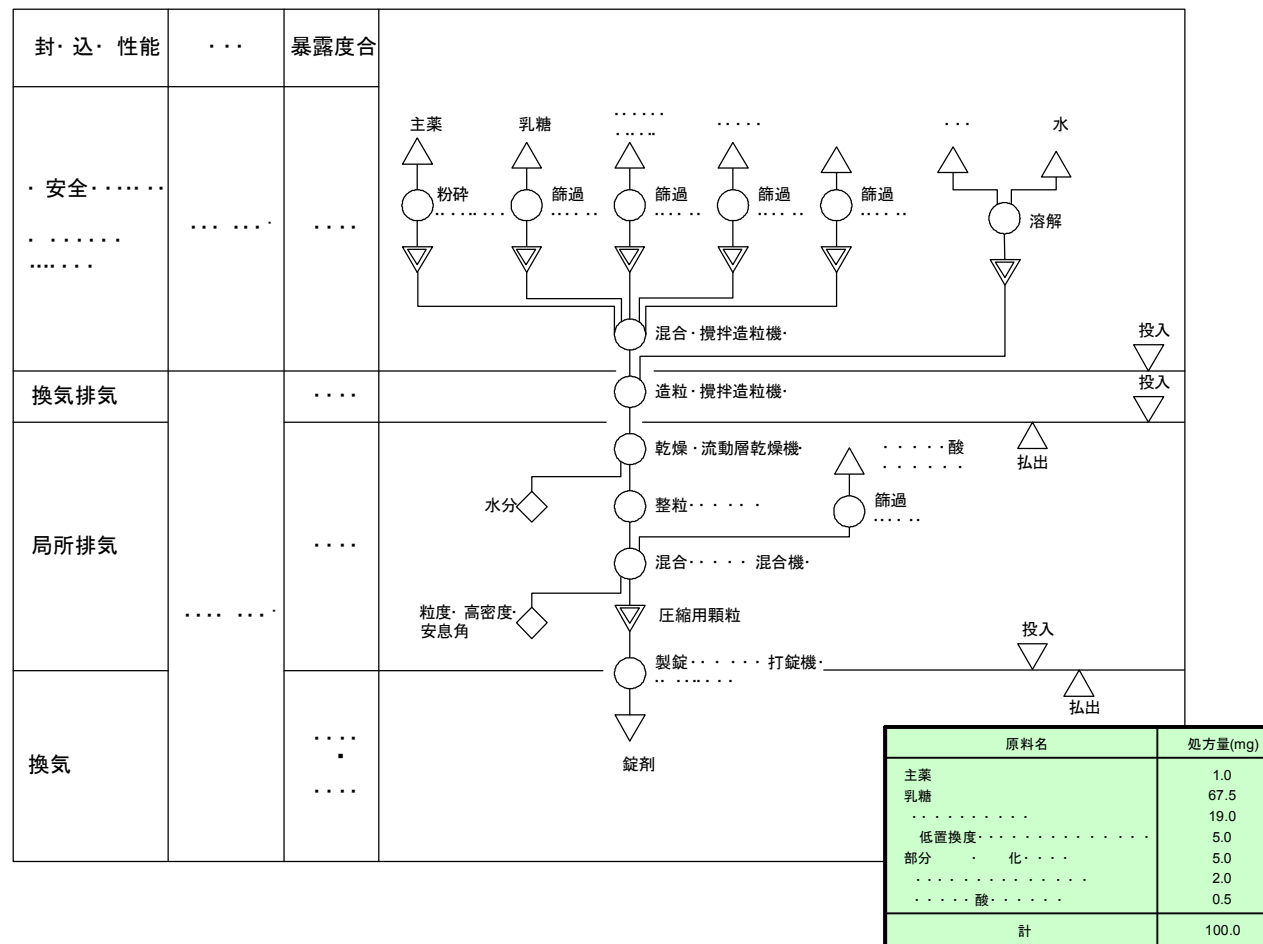
=>エンジニアリング対応

⑤緊急時の対応について（Impact Assessment）

=>エンジニアリング対応

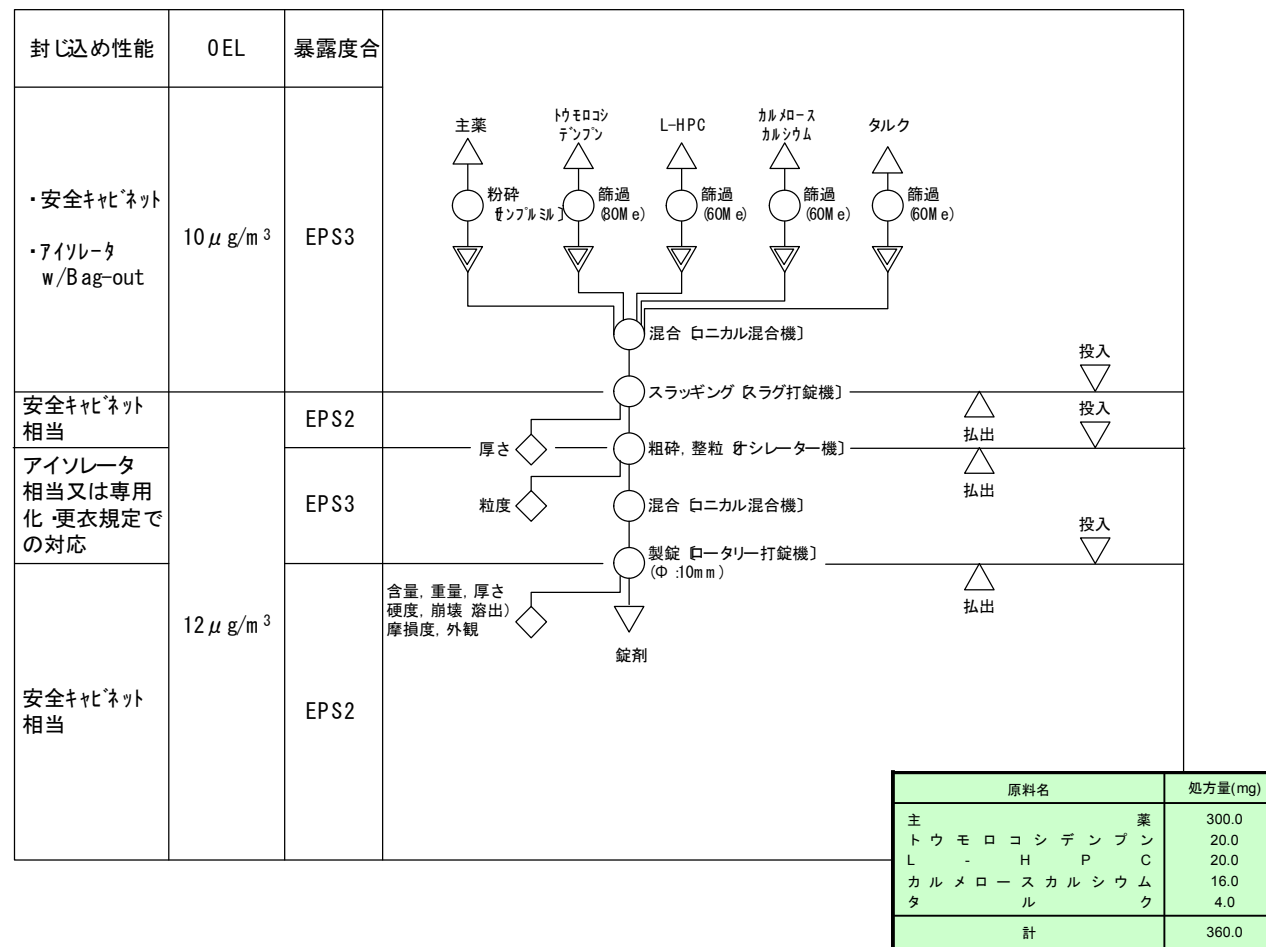
(2) 各製剤工程の主薬の状態を理解する

固形製剤における高生理活性成分の飛散量の想定例



(2) 各製剤工程の主薬の状態を理解する

固形製剤における高生理活性成分の飛散量の想定例



(3) 封じ込め装置の選定

封じ込め性能区分

		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4	備考
EC1	(一般換気)	10－100	100－1,000	1,000－10,000	>10,000	・一般換気
EC2	(気流管理) ・局所排気 ・気流管理	1－10	1－100	100－1,000	1,000－10,000	・局所排気 ・秤量ブース
EC3	(封じ込め) ・封じ込め装置 ・極少の漏洩は許容	<1.0	<1.0	1－100	10－100	・安全キャビネット ・PB付アイソレータ ・封じ込めバルブ
EC4	(厳格な封じ込め) ・完全に近い封じ込め装置 ・特殊技術	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	・アイソレータ ・RTP ・バグイン ・バグアウト

EPS : Exposure Predictor Solid Band

EC : Engineering Control

(3) 封じ込め装置の選定

封じ込め性能(Engineering Control)の区分

以下に、代表的な封じ込め装置や封じ込め手法の分類を仮定する。

- (a) EC1： 一般空調(換気)設備**
- (b) EC2： 局所的に塵埃を排除する設備(局所集塵・一方向流など)**
- (c) EC3： 発塵源あるいは領域を物理的に隔離する装置**
 - 1)但し、物理的な隔離(缶体)の密閉性が封じ込めに対し必ずしも完全ではなく、気流管理による隔離を主な機能とした装置。
例えば、安全キャビネット・ドラフトチャンバー**
 - 2)但し、隔離領域への物の搬出入に際し、内部の拡散物質を同伴してしまう可能性がある装置。
例えば、PB付きグローブボックス(アイソレータ)あるいは、ある種のContainmentバルブでの移送装置**

(3) 封じ込め装置の選定

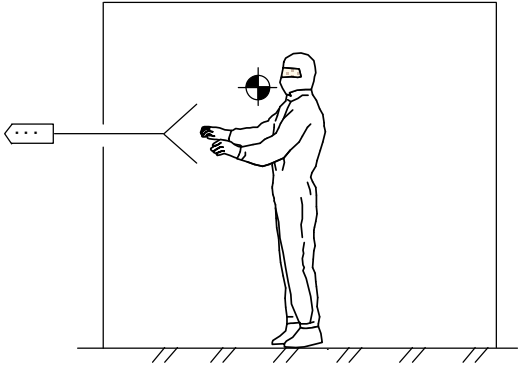
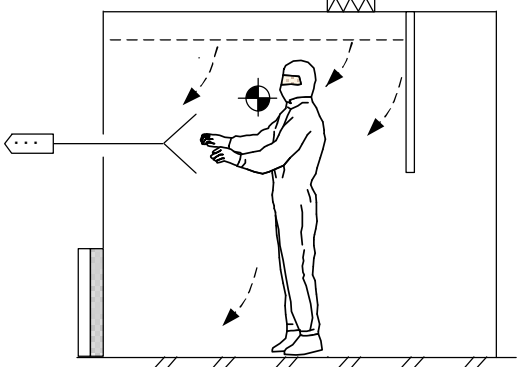
(d) EC4: 発塵源あるいは領域を物理的に完全に隔離する装置

- 1) 隔離領域への物の搬出入は、RTPあるいは、Bag-Out方式を介入するなどをして行うアイソレータ**
- 2) 局所集塵やCIP機能を装備した、より高い封じ込め性能をもつ Containmentバルブでの移送**
- 3) 隔離領域内を陰圧制御し、拡散のリスクを軽減させたアイソレーター**
- 4) 無菌バルクを扱う場合など、隔離領域内を陽圧制御せざるを得ない場合もあるが、対象物質が粉体である場合は、概ね、同じ封じ込め性能を期待できる。但し、この場合は、緊急事態(停電・隔離の破損など)に対する配慮(Impact Assessment)を十分におこなうことになる。**

(3) 封じ込め装置の選定

秤量作業 (g~kg単位)

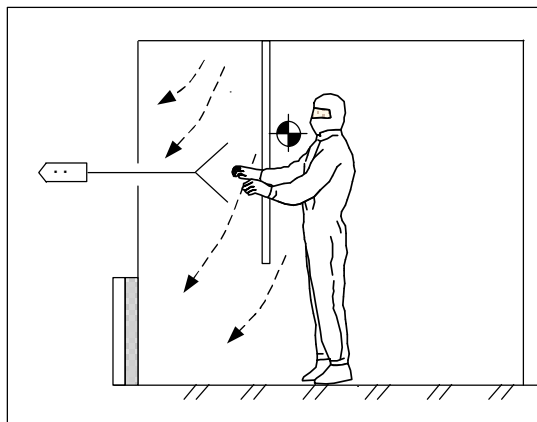
スコップ等による移し替え作業 (g~kg単位)

	制御風速0.5~1m/s程度の局所集塵(LEV)
	

(3) 封じ込め装置の選定

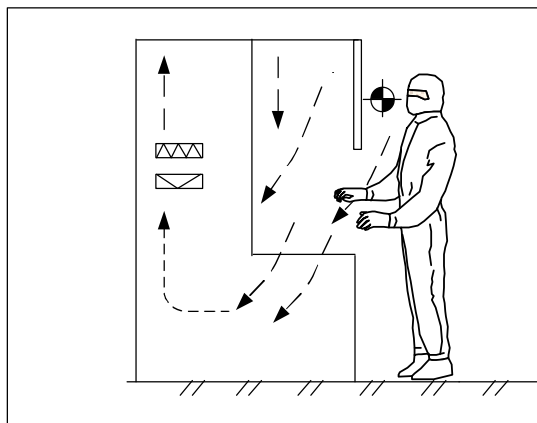
秤量作業 (g~kg単位)

スコップ等による移し替え作業 (g~kg単位)



- Push(上方吹出) - Pull(下方吸込)層流下での作業
- 作業者は、層流以外
- 制御風速0.5~1m/s程度の局所集塵(LEV)

... ..



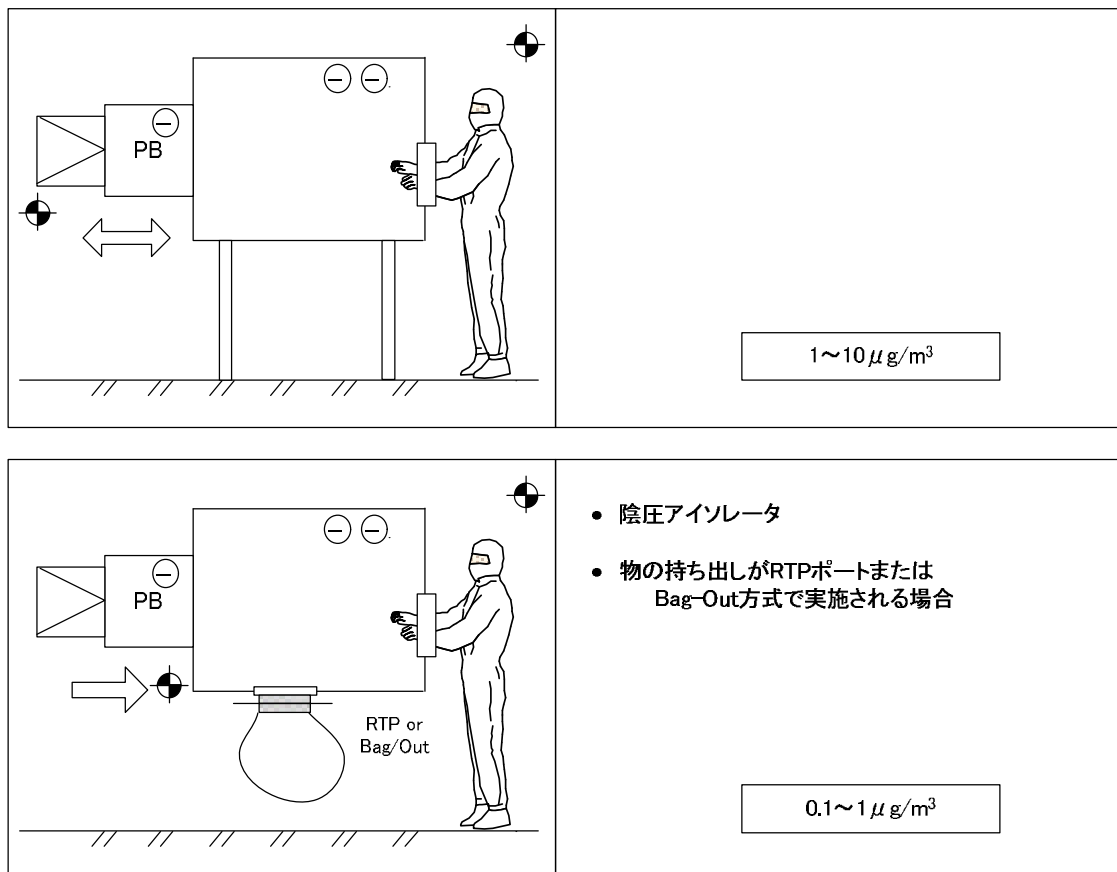
- 安全キャビネット
※ 比較的少量の秤取作業に限定される

... ..

(3) 封じ込め装置の選定

秤量作業 (g~kg単位)

秤量、移し替え作業、自動ハンドリング (g~kg t単位)

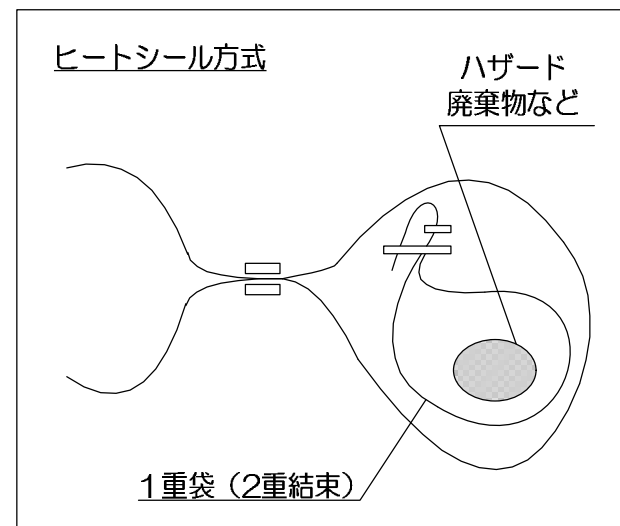
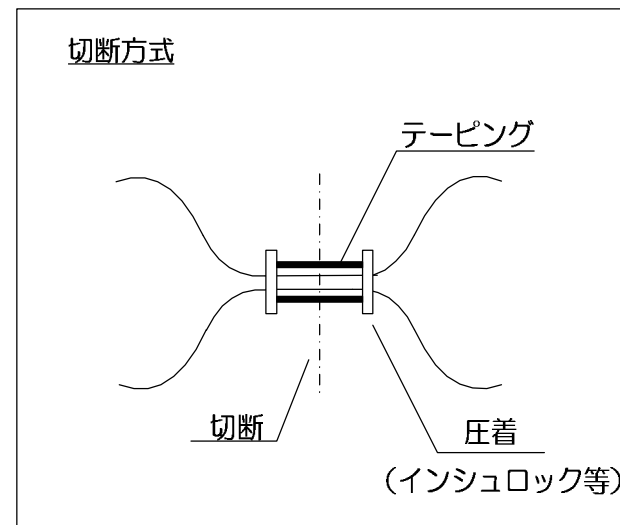
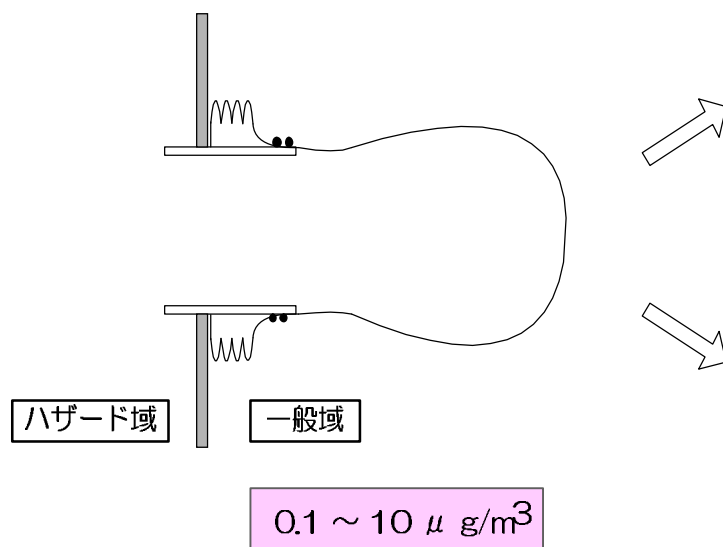


<Rapid Transfer Portの例>

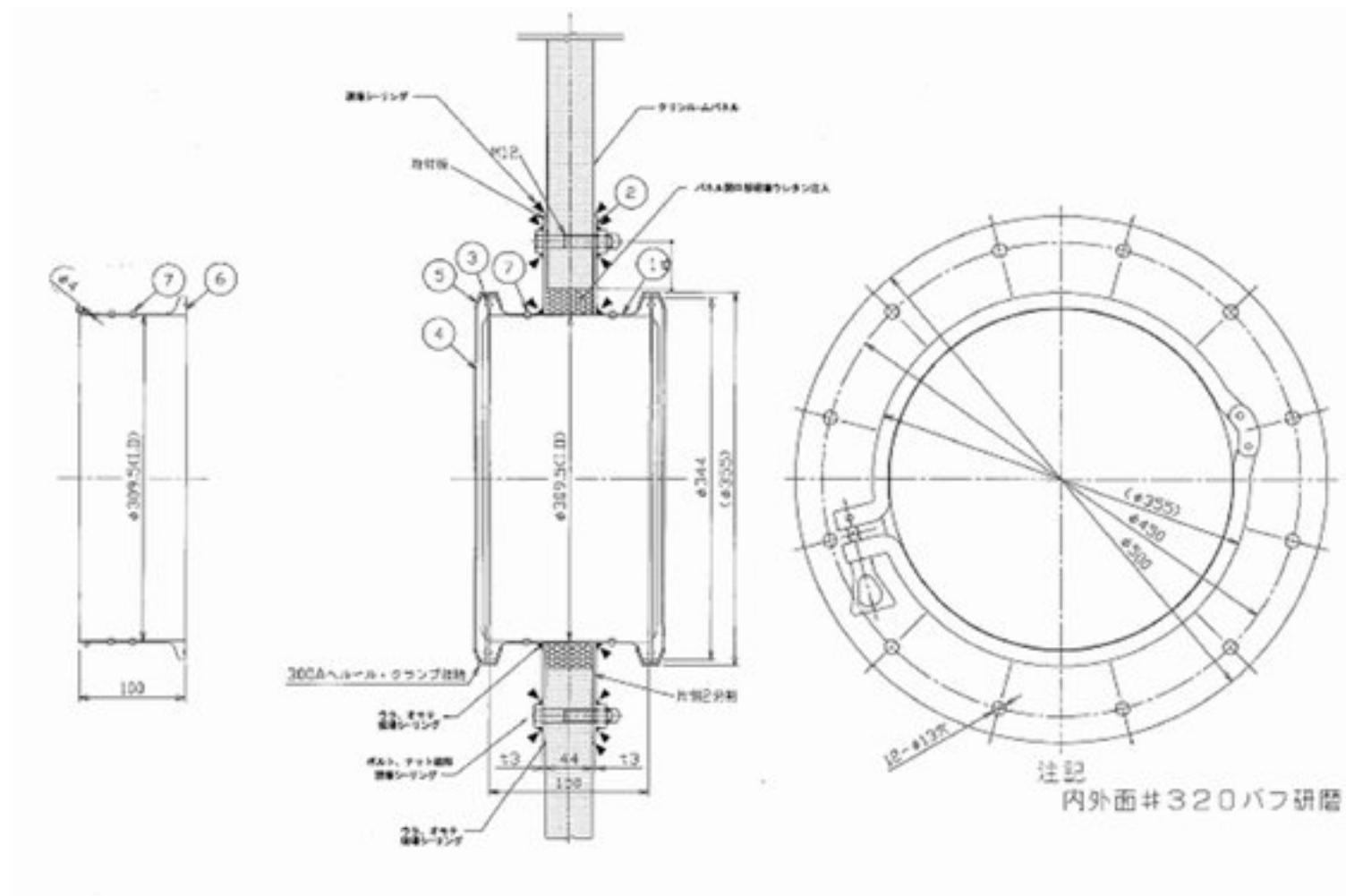


0.1 - 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

<バグアウトポート参考図>

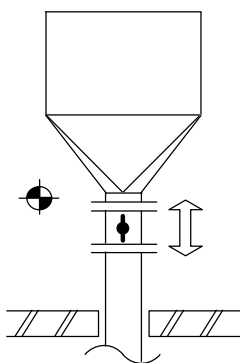


建築壁に装備されるバグアウトポートの事例(スチールパーティションの場合)



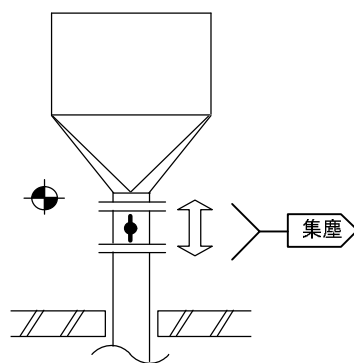
(3) 封じ込め装置の選定

コンテナー接続(kg～t単位)



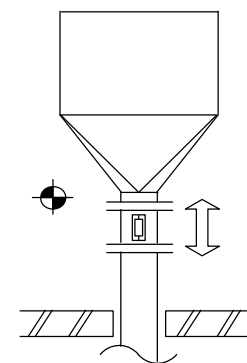
- 通常の仕切弁(バタフライ弁など)を介して中間品を移送する場合

$1,000 \sim 10,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$



- 通常の仕切弁(バタフライ弁など)を介して中間品を移送する場合
- 有効な集塵フードを有する局所集塵(DC)を設置した場合

$10 \sim 1,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$



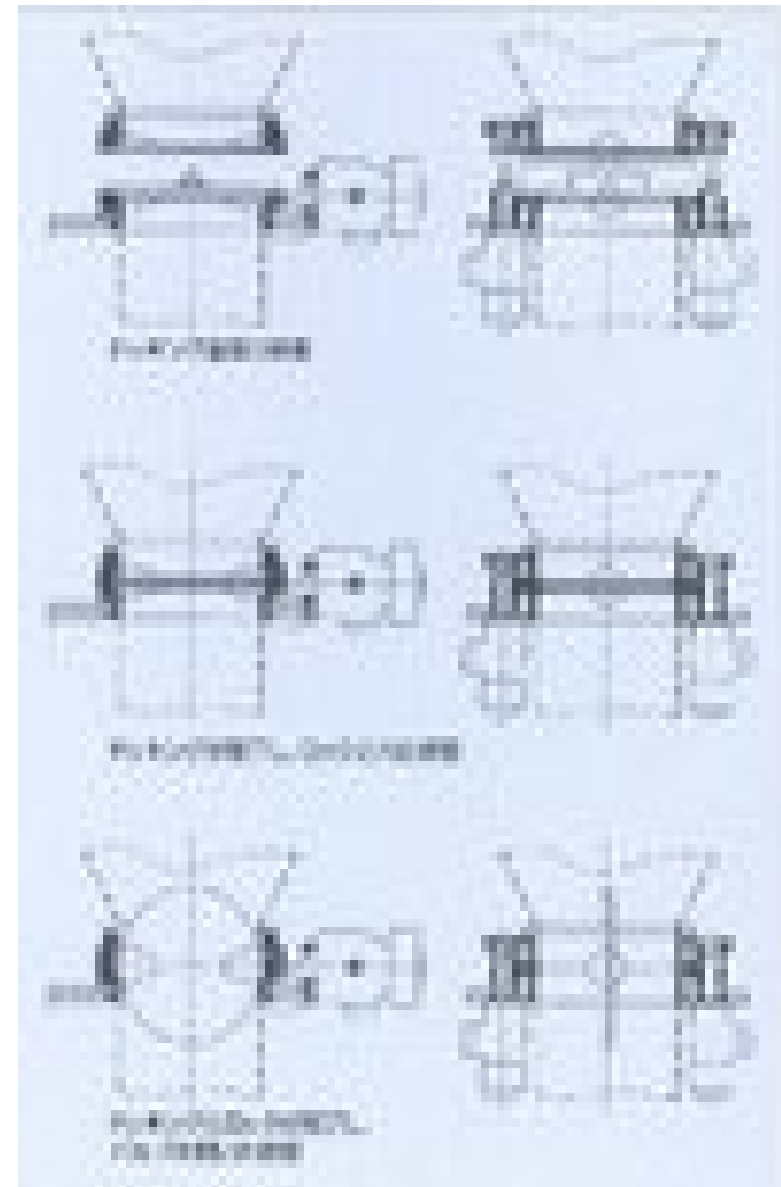
- 特殊Containment Valve
- 局所集塵・局所CIPなどの付帯設備を必要に応じて装備

$1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$

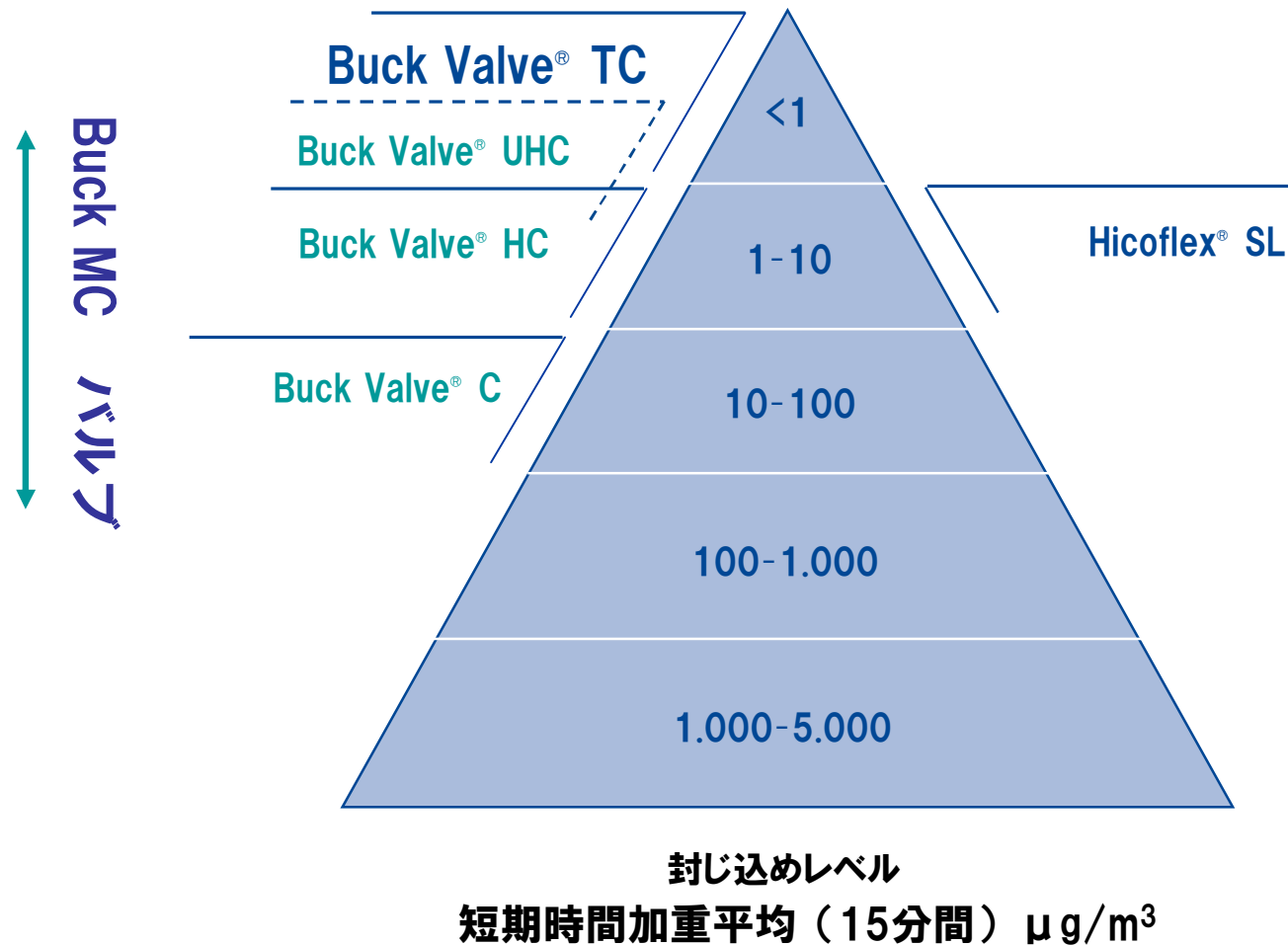
<コンテイメントバルブ Buck社の例>



1 - 10 μ g/m³



ブックバルブ 製品ラインアップ



ブックハイコフレックス® - 動作



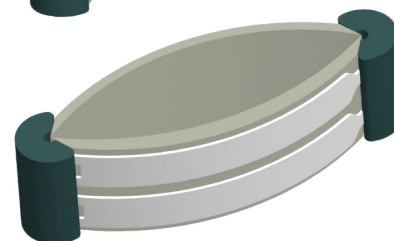
アンドック & クローズ



ドッキング & クローズ



ドッキング & オープン



ハイコフレックスの構成パーツの例



ハイコフレックス付き
ブックバック



スプレーバッグ

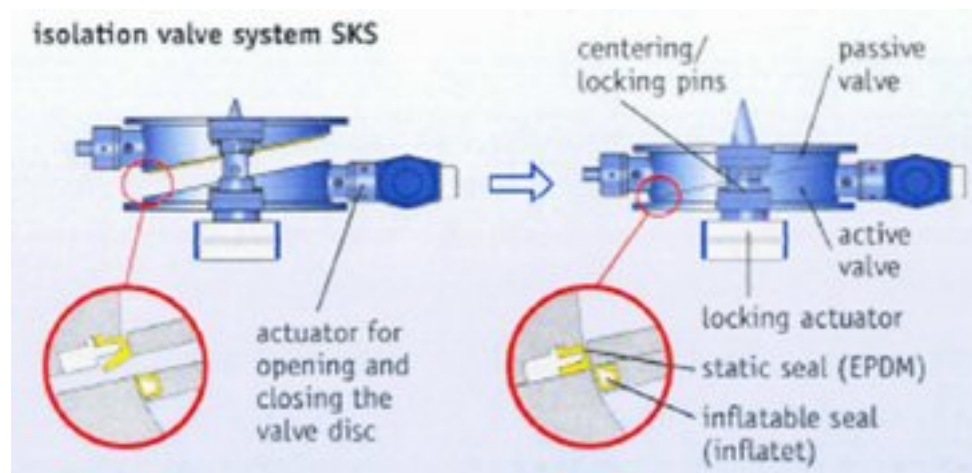


フェルール接続用アダプター



ハイコフレックス開閉治具

封じ込めバルブ



Glatt Isolation Flap System SKS
代理店 : パウレック



PSL Charge Point
代理店 : 奈良機械

各種封じ込め装置の性能評価設定の調査(2002年米国)

Table IV. Benchmarking survey results of verification assessments from 16 pharmaceutical companies	
Control Technology	Expected Range (ug/m³)
General Ventilation	>100, >10,000
LEV (elephant trunks)	>100-5000, 500-1000, >1000
Engineered LEV (enclosures)	>20, >30, 100-5000
Down-Flow Booths	1-20, 10-20, 300-500, 100-1000
Engineered Hoods	>20, 100-1000
Ventilated Enclosures	>1, 100-1000
FIBCs (w/o enclosures)	1, 1-20, <100, <200, 100-5000
FIBCs (w/ enclosures)	1-20, 25, 10-1000
Continuous Liners	1, 1-5, 10-100, 50-100, 100-1000
Split-Butterfly Valves	1, 1-10, 1-20, 10, 10-20
Isolators/Glove Boxes	0.01, <1, <1-10, <10
Barrier Isolators (filling)	0.1
Bag w/in bag	1, <10, 1-20
Charging Canisters	1-20
Direct Connections	10
Vertical Process Trains	1-20, 10

(4)Riskの軽減

有効な封じ込め装置が選定できる場合

OEL カテゴリー OEL		EPS1	EPS2	EPS3	EPS4
1	>1,000	EC1	EC1	EC1	EC2
2	100～ 1,000	EC1	EC1	EC2	EC3
3	10～100	EC1	EC2	EC3	EC3
4	1～10	EC2	EC3	EC3	EC4
5	0.1～1	EC3	EC3	EC4	EC4
6	<0.1	EC3	EC4	EC4	SPECIAL (遠隔・自動)

リスクの軽減手法の階層

<注記>

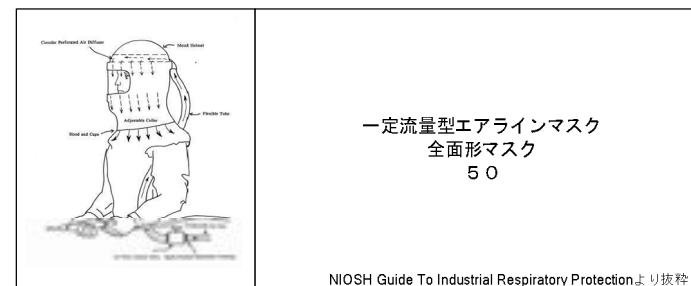
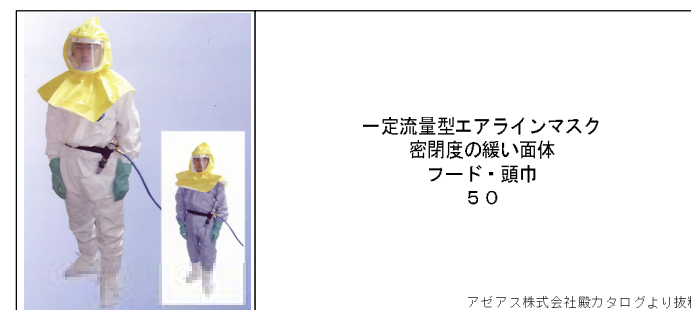
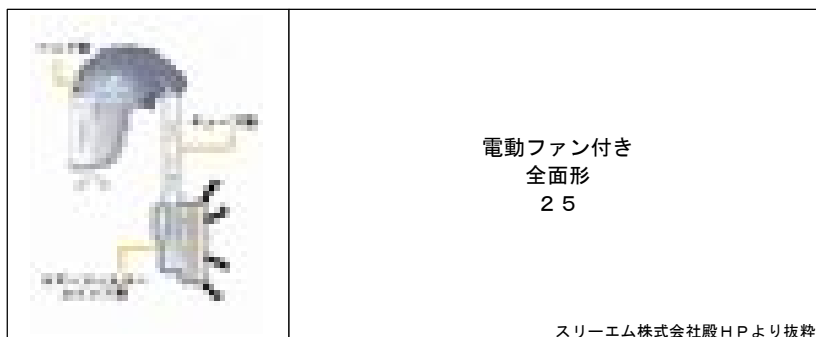
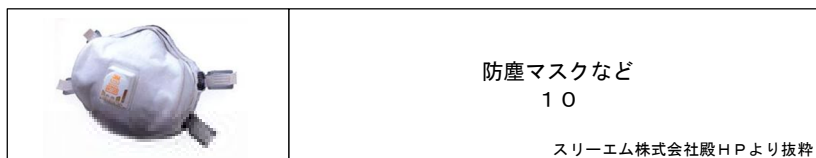
高生理活性物質を取り扱う設備を構築するに当たって、産業衛生上の基本的な考え方をCOSHHの条文から紹介しておく。本来は、どんな分野であっても、産業衛生の立場から言えば、封じ込め対策を施すことが何よりも優先されることを理念としている。人に対する防御をすることにより、封じ込め設備の投資を抑えることは、原則、認められない。

英国:COSHH Regulation 2002(有害物質管理規則)条文主旨

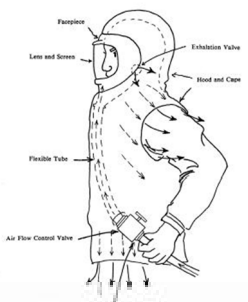
合理的に実現可能である限り、健康に有害な物質に対する従業員の暴露の防止または適切な管理は、保護具の提供以外の手段により保証されなくてはならない(※発ガン性物質と生物因子を除き、というただし書きがあるのは、それらが別途規制されているためです)

So far as is reasonably practicable, the prevention or adequate control of exposure of employees to a substance hazardous to health, except to a carcinogen or a biological agent, shall be secured by measures other than the provision of personal protective equipment.

(4)Riskの軽減 (有効な封じ込め装置が適用できない場合)



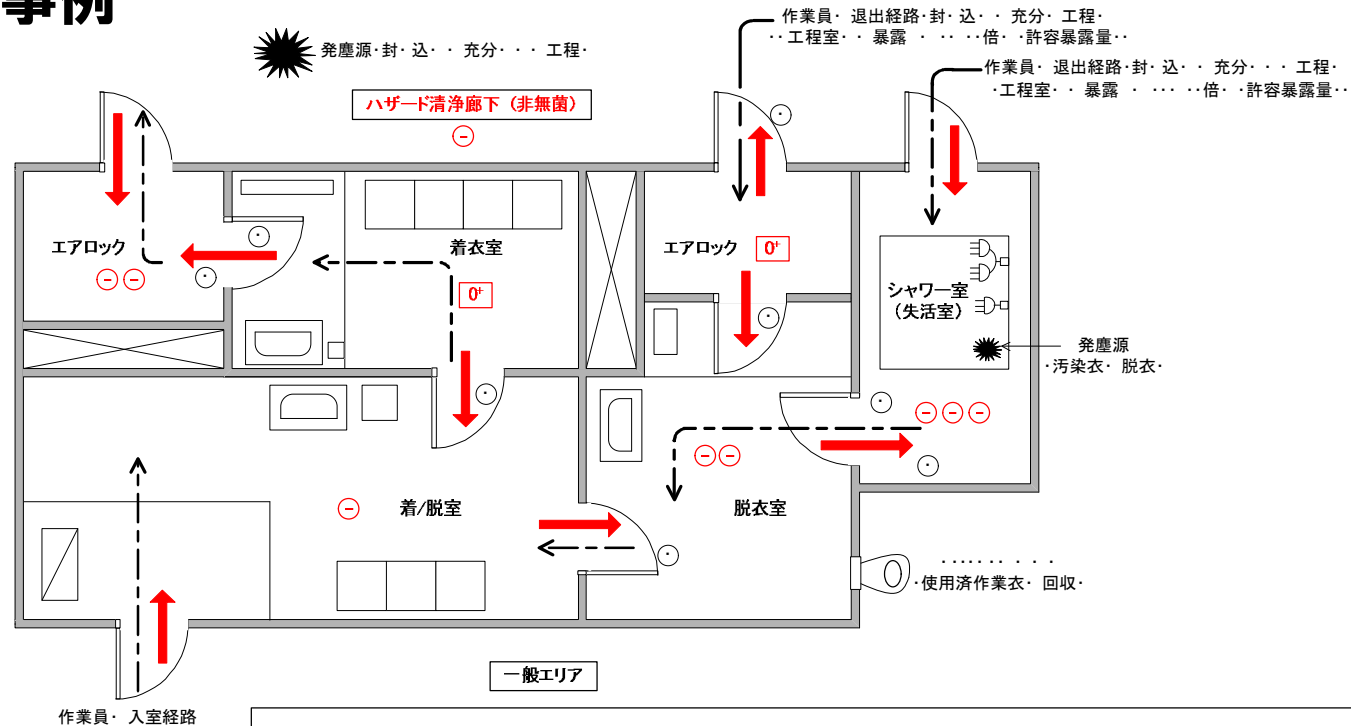
(4)Riskの軽減 (有効な封じ込め装置が適用できない場合)

 The diagram shows a person wearing a full-face hood connected to a flexible tube. Labels include: Flangeless, Lens and Screen, Exhalation Valve, Hood and Cape, Flexible Tube, and Air Flow Control Valve. Arrows indicate the flow of air from the control valve through the tube into the hood, and out through the exhalation valve.	圧力保持型エアラインマスク 密閉性がある程度確保された全面形フード 2, 0 0 0 NIOSH Guide To Industrial Respiratory Protectionより抜粋
--	---

 A full-body photograph of a person wearing a blue, self-contained space suit with a hood and a long, thin air line extending from the back.	自己密閉性が確保されたスペーススーツ 1 0, 0 0 0 アゼアス株式会社殿カタログより抜粋
---	---

(4)Riskの軽減 (有効な封じ込め装置が適用できない場合)

更衣室の構成事例

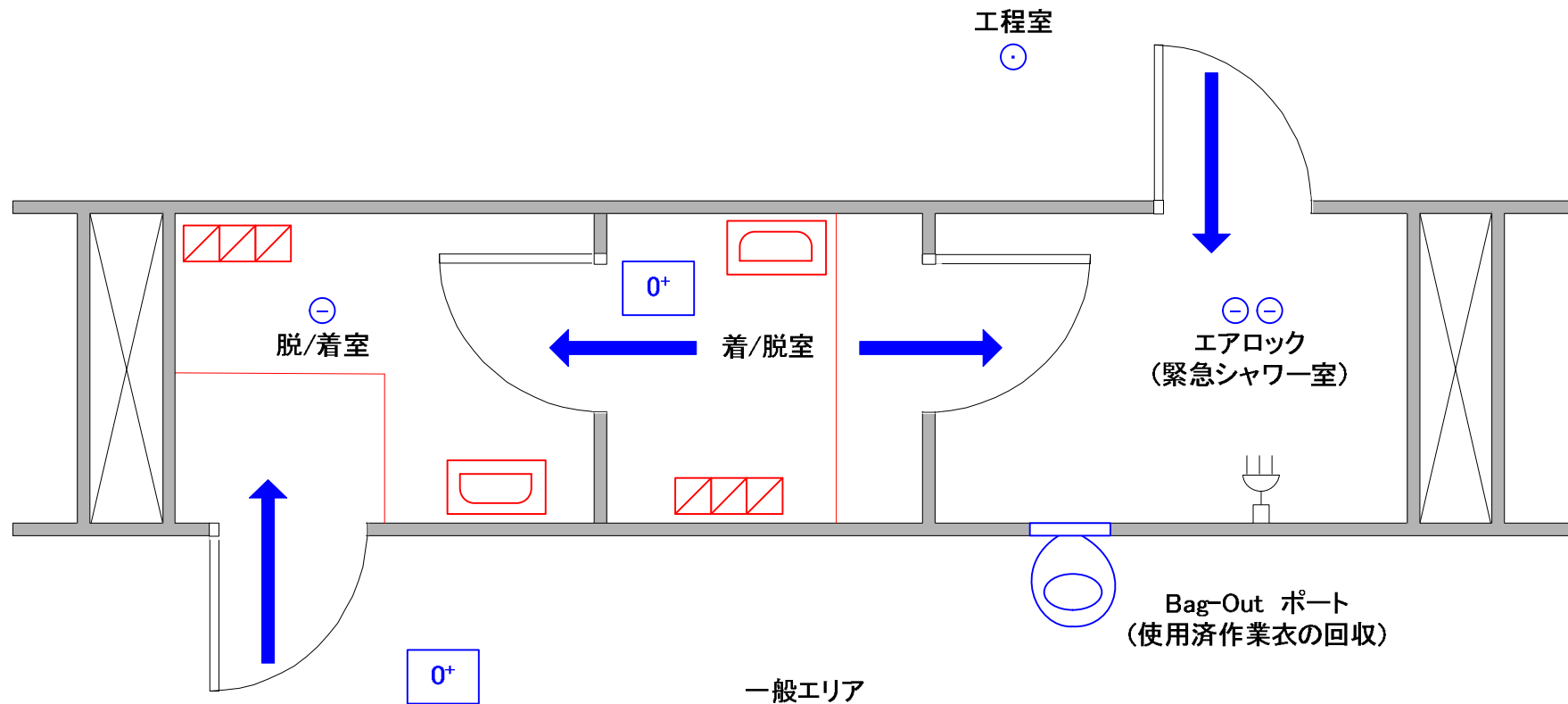


気流・原則

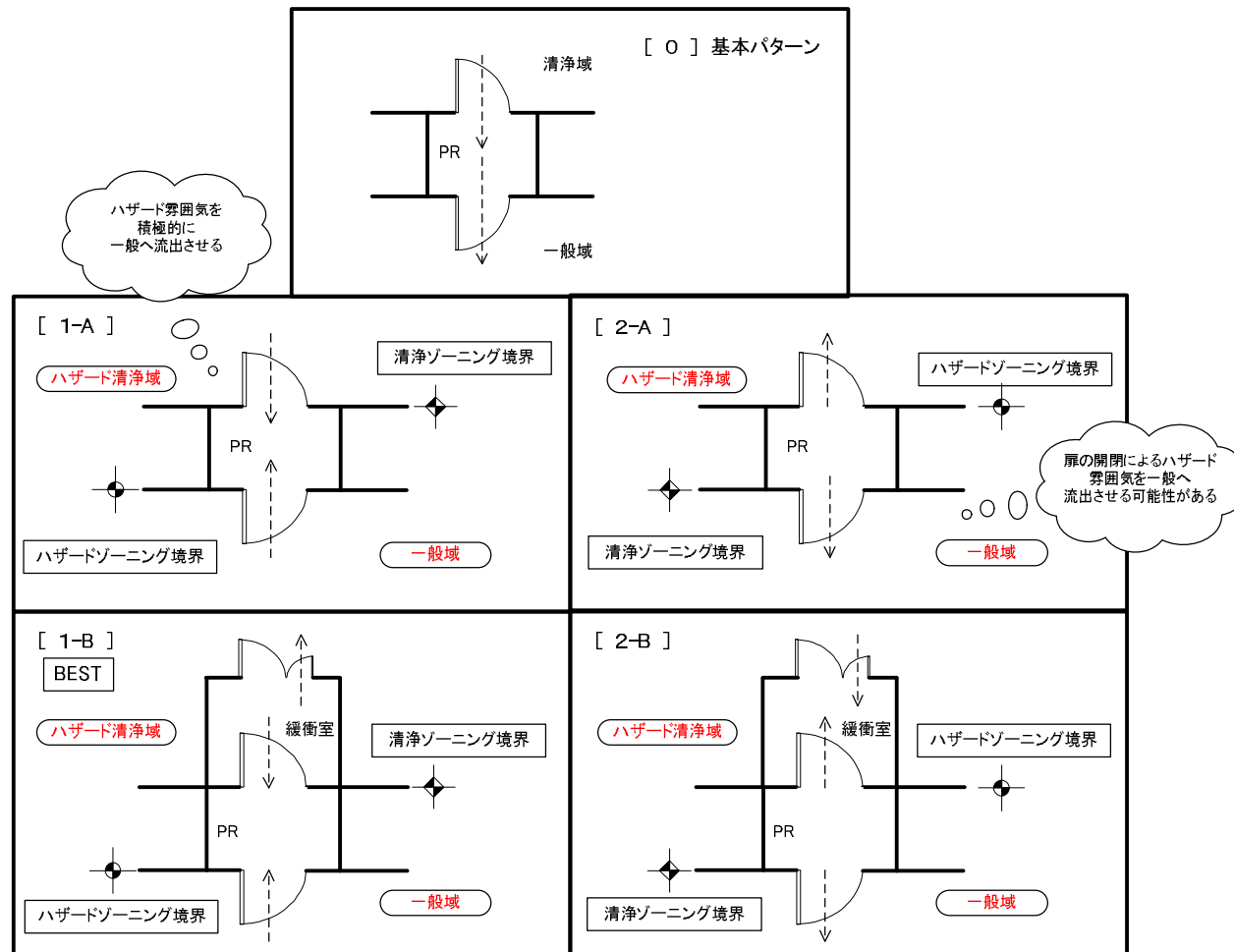
- ・ 一般作業衣・脱衣時・発塵・...・衣・着用・...・流出・...・要件・
- ・ 使用済・...・衣・脱衣時・発塵・一般作業更衣・...・流出・...・封・込・要件・
- ・ 使用済・...・衣・脱衣時・発塵・清浄域・流出・...・要件・
- ・ 高生理活性物質・発塵・着衣室・脱衣室・流出・...・封・込・要件・
- ・ 扉・開閉・伴・発塵源雰囲気・誘引・隣接・室・扉・開閉・対・封・込・...・気流・確保・...・封・込・要件・
- ・ 注記・発塵源・...・工程室及・汚染・著・衣類・脱衣室・意味・...

(4)Riskの軽減 (有効な封じ込め装置が適用できない場合)

更衣室の構成事例

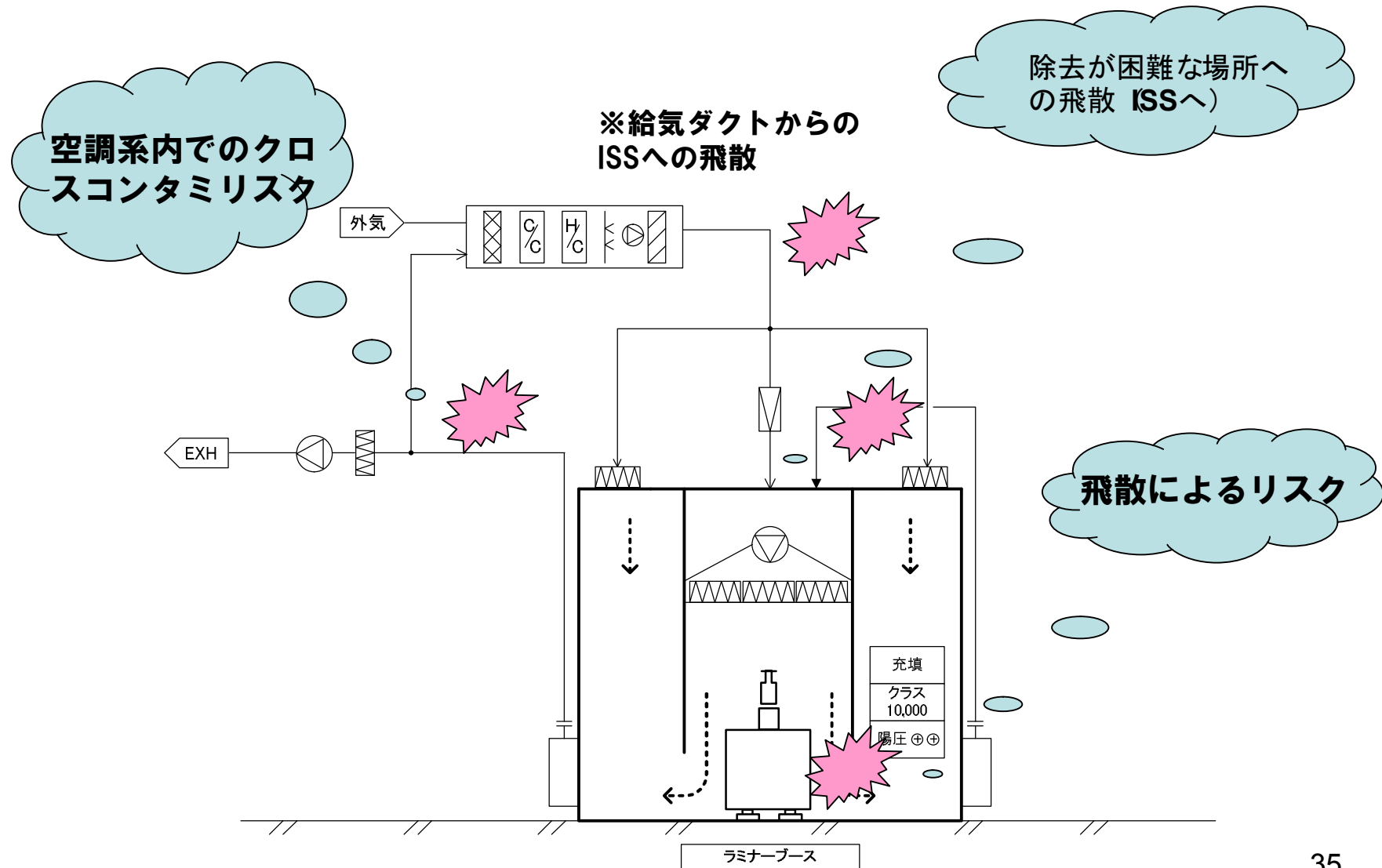


(4)Riskの軽減 (有効な封じ込め装置が適用できない場合)

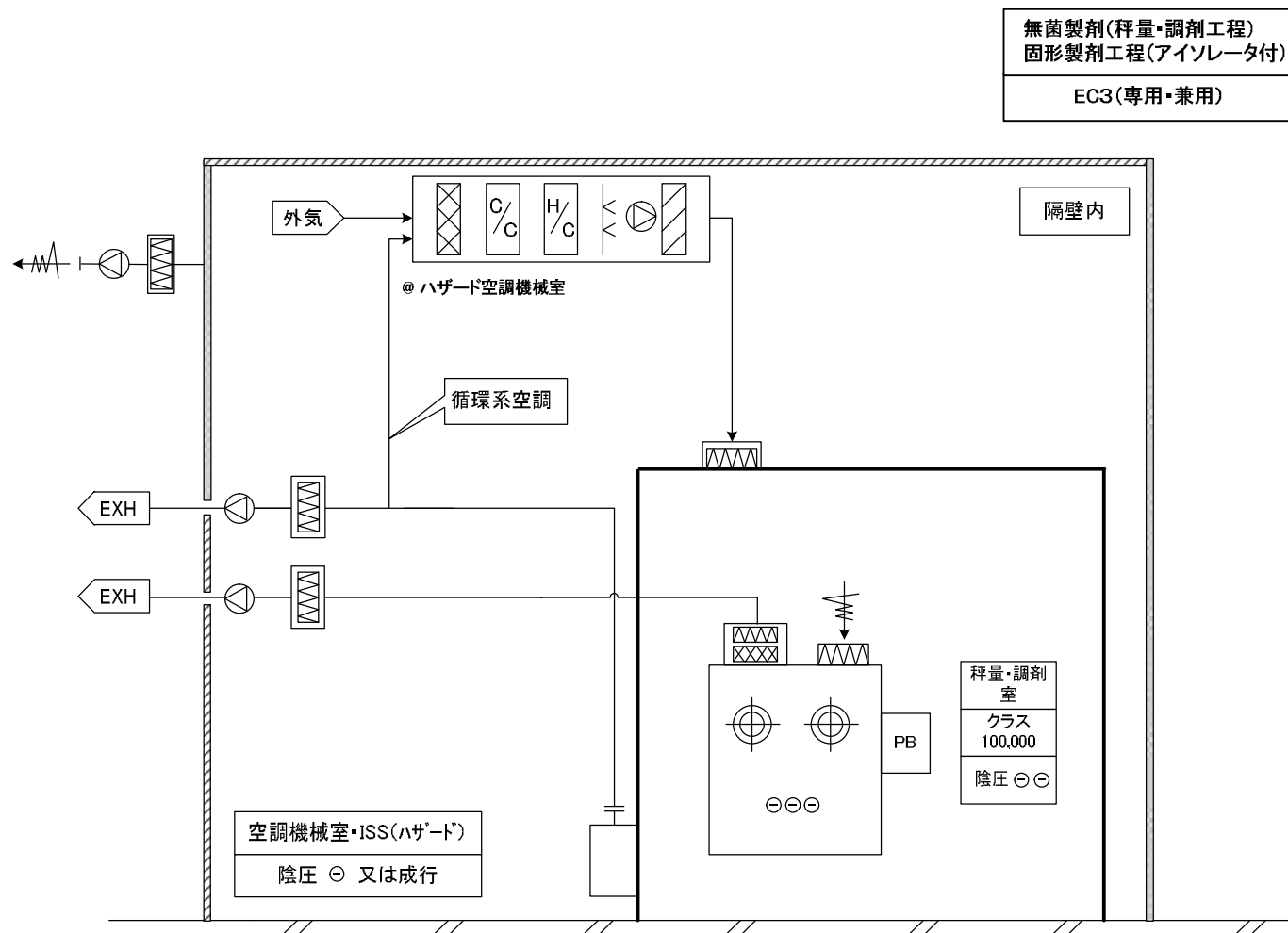


無菌製剤設備の構築

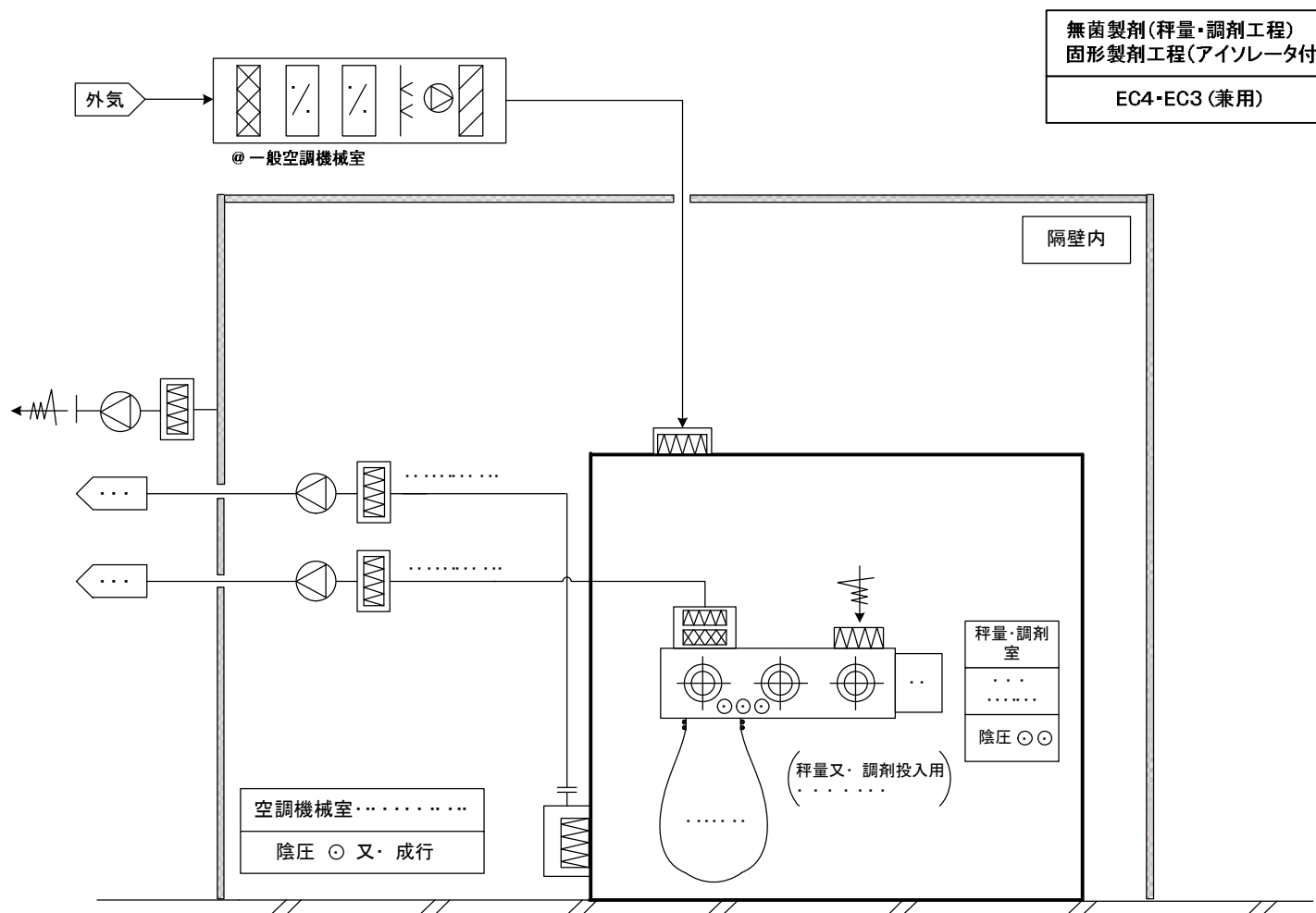
クロスコンタミリスクの特定



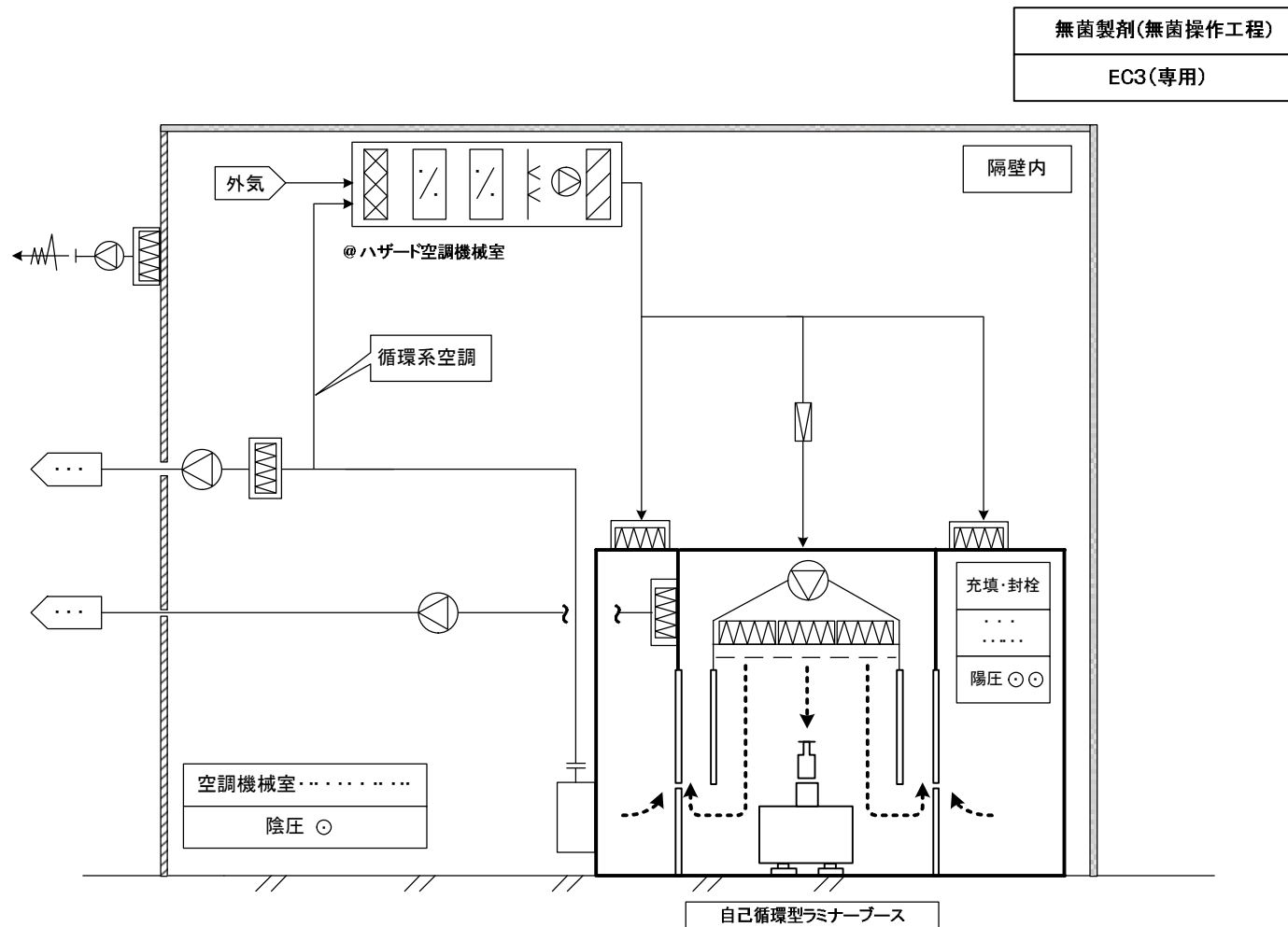
非無菌操作工程における封じ込め



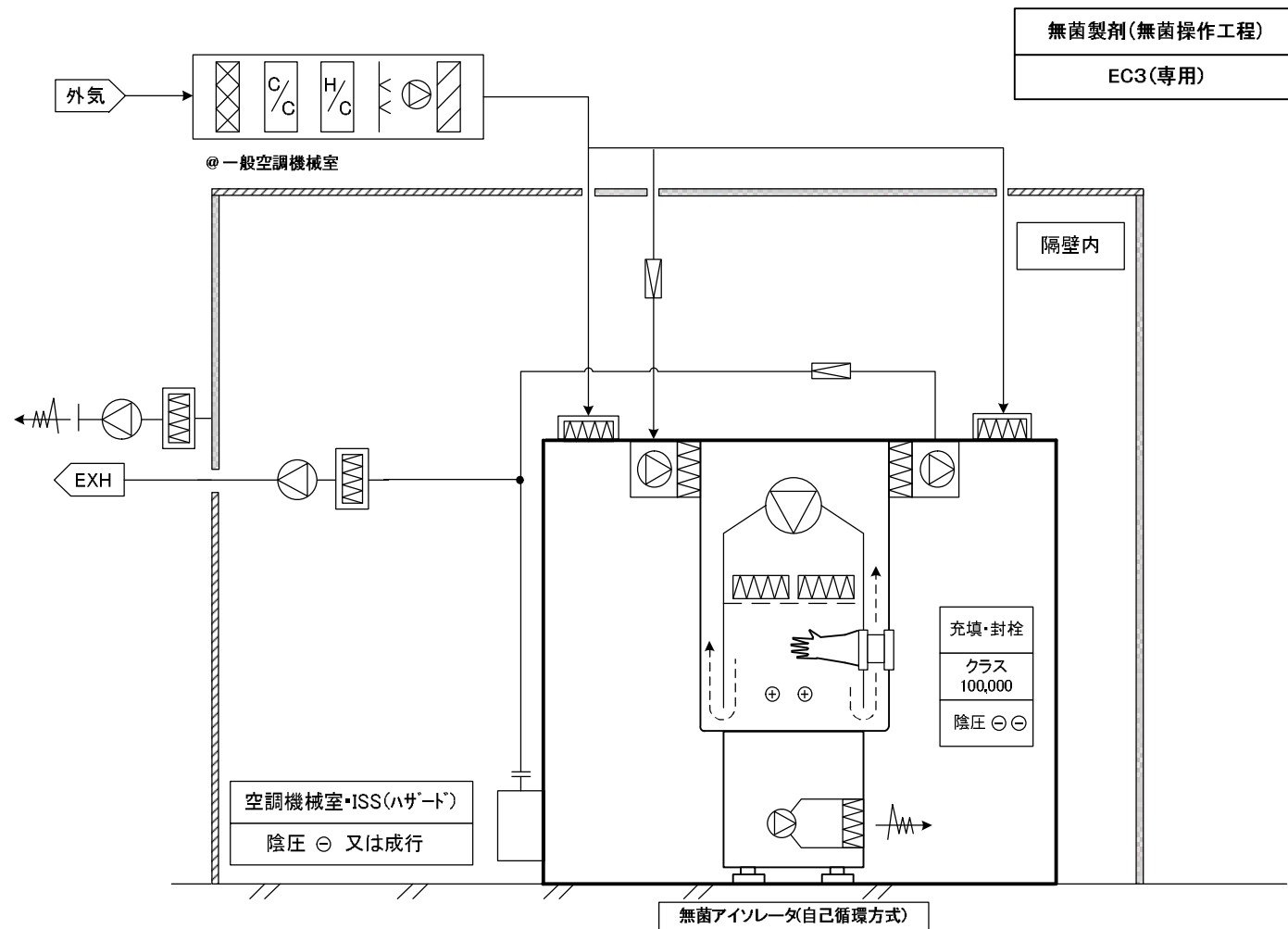
非無菌操作工程における封じ込め



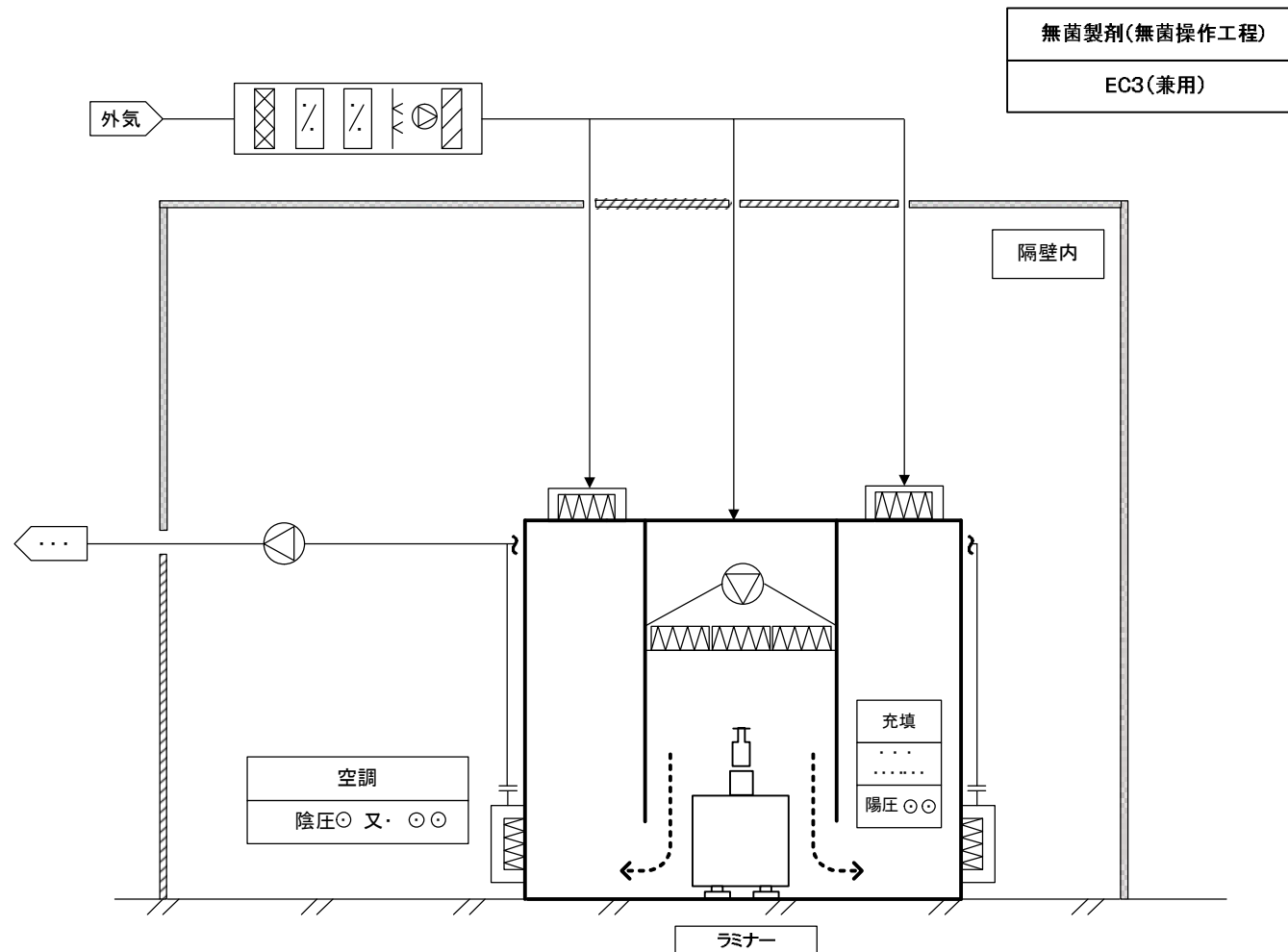
無菌製剤での対応事例（無菌操作域）



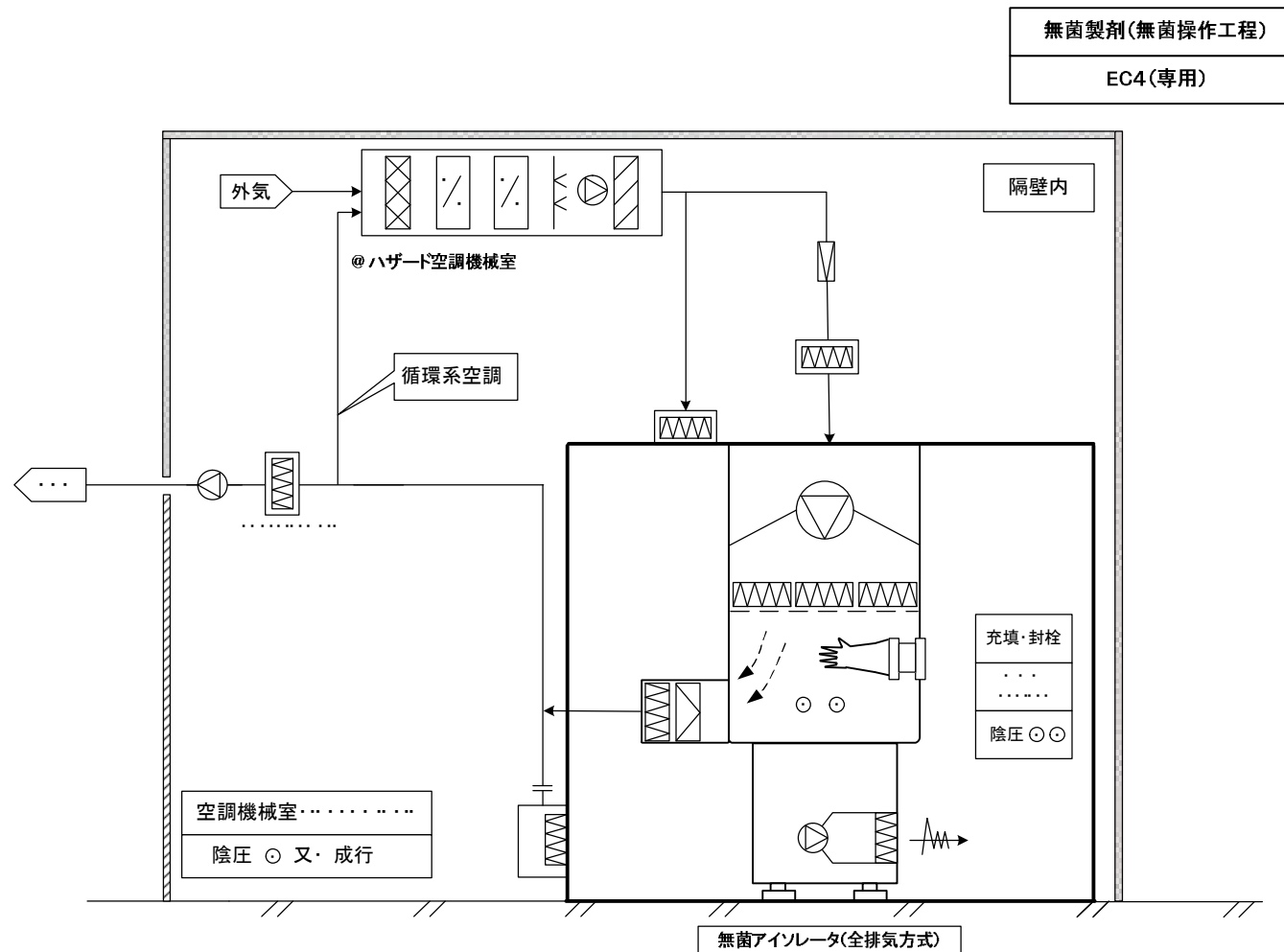
無菌製剤での対応事例（無菌操作域）



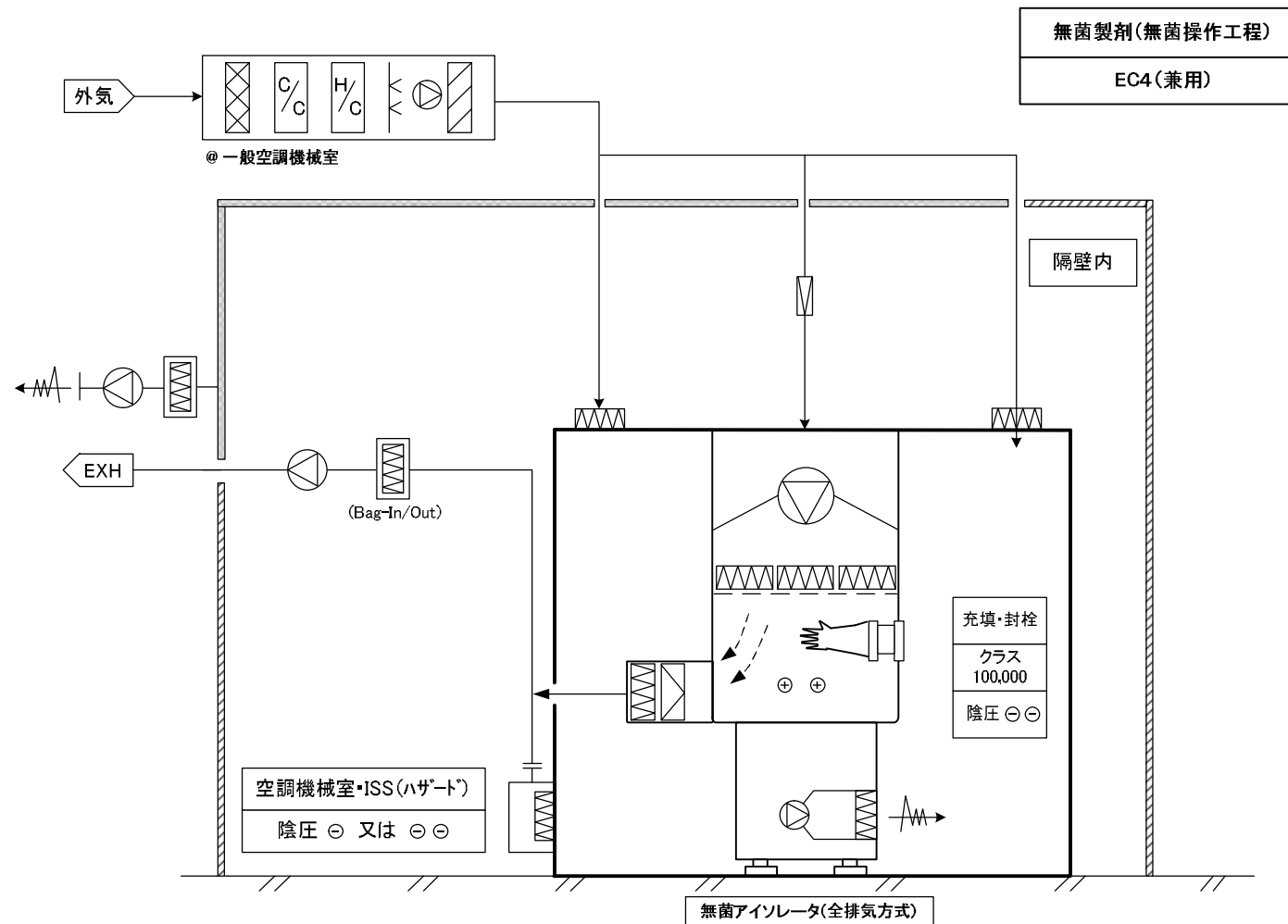
無菌製剤での対応事例（無菌操作域） ※遺伝毒性がある抗がん剤（液剤）の事例



無菌製剤での対応事例（無菌操作域） ※遺伝毒性がある抗がん剤（液剤）の事例



無菌製剤での対応事例（無菌操作域） ※高生理活性治験薬製造設備

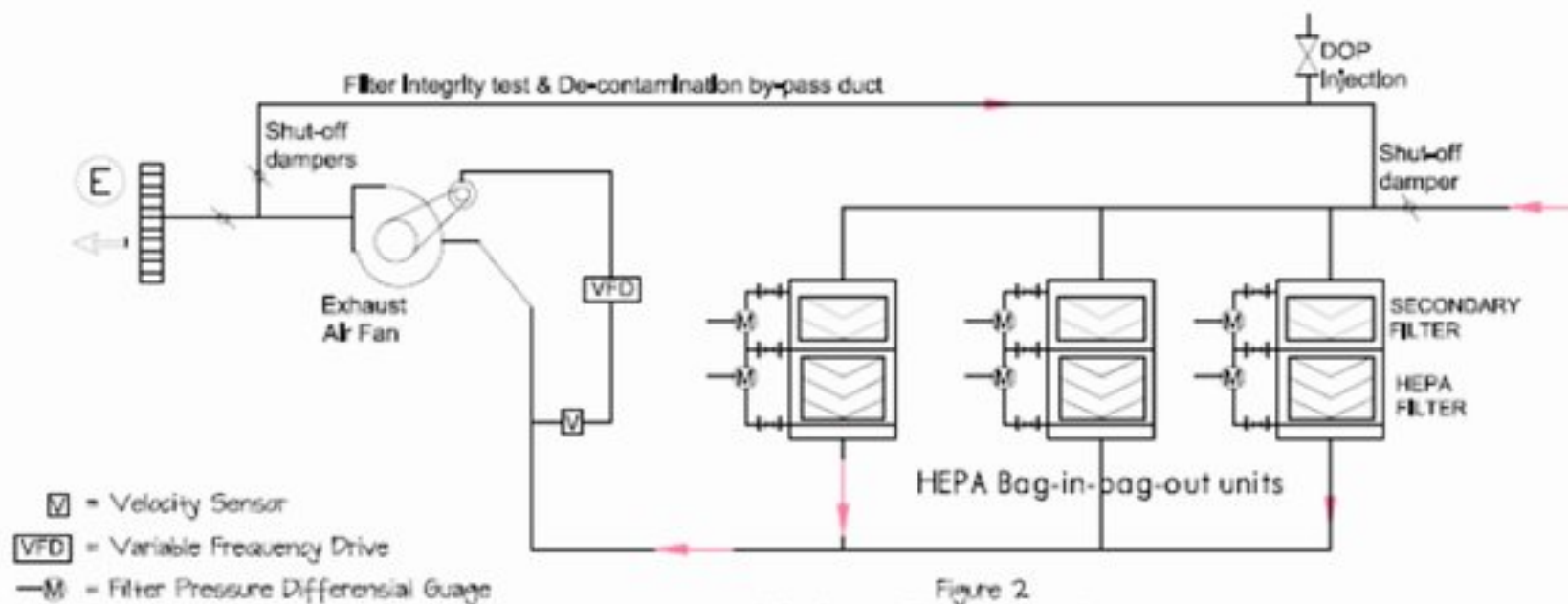




GUIDELINE TO THE INSPECTION OF HORMONE PRODUCT MANUFACTURING FACILITIES

Working document QAS/08.256
February 2008

Figure 2. Safe change filter by-pass arrangement



拡散測定事例

- ・抗がん剤
- ・凍結乾燥製剤
- ・自動入出庫の場合(改良前の事例)

調製:15Kg/ロット(EC4)

充填:75本/分×4時間(EC3)

凍結乾燥:7.5m²

出庫:EC3(専用)

固形製剤設備の封じ込め

攪拌造粒機の場合

(1) OEL 10 µg/m³未満の場合

① 要件

- コンтейメントを考慮した完全クローズド型であること
 - 耐圧防爆型となり、安全性が検証されていること
(但し、国内では認可困難)
 - 接続部に洗浄性の高いフランジ構造およびシールを採用していること
 - 粉体の供給・取り出しおよびサンプリングがクローズドで行えること
- CIP/WIP機能を有すること
 - 槽内のCIP/WIPが可能なこと
(濡らす事のできない接粉部がないこと)
 - バグフィルターのCIP/WIPが可能なこと
- 必要に応じて、アイソレータまたはフレキシブルバッグを装着できる構造であること

② 適合参考機種

メーカー: パウレック/Glatt

機種: VG^{PRO} シリーズ



Glatt Super Clean Filter

写真は、パウレック/Glattのウェブサイトより引用

(2) OEL 10 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合

① 要件

- コンтейメントを考慮したクローズド型であること
 - 接続部に洗浄性の高いフランジ構造およびシールを採用していること
 - 粉体の供給・取り出しおよびサンプリングがクローズドまたは作業部をグローブボックス等で遮蔽のうえ内部で実施できること。
- WIP機能を有すること
 - 槽内のWIPが可能なこと（濡らす事のできない接粉部がないこと）
 - バグフィルターのWIPが可能なこと

② 適用参考機種

メーカー： パウレック
機 種： VG CTシリーズ

(3) OEL 100 - 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合

① 要件

- 通常型
- 必要に応じて WIP機能を有すること

② 適合参考機種

通常型の攪拌造粒機

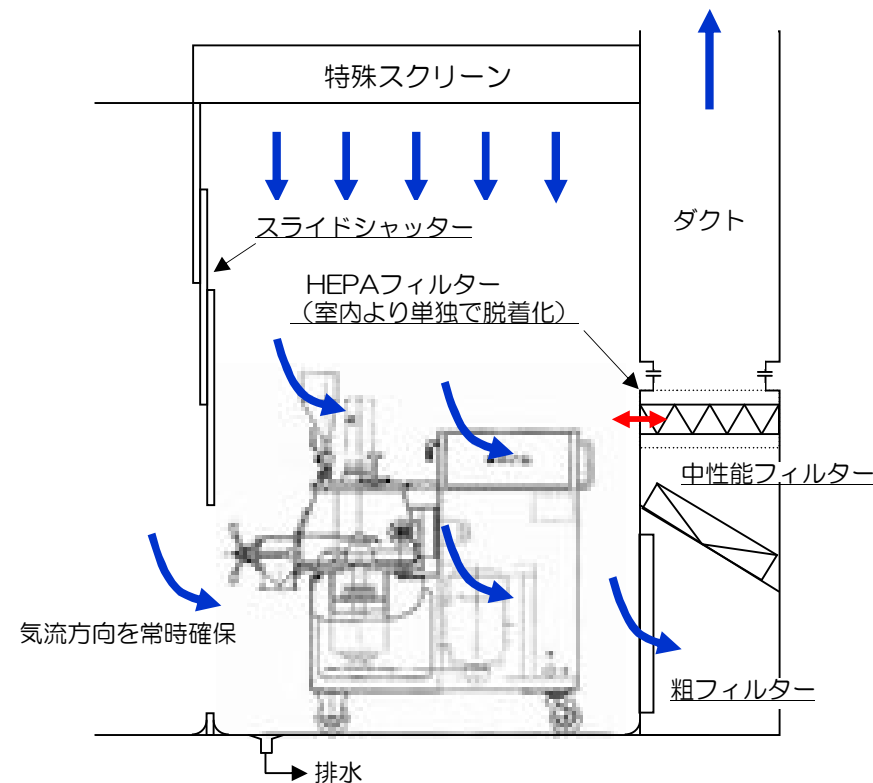


写真は、パウレックのウェブサイトより引用

小容量/可搬機器に対する封じ込め対策の事例

① 気流制御ブース（プッシュプルブース）による飛散防止

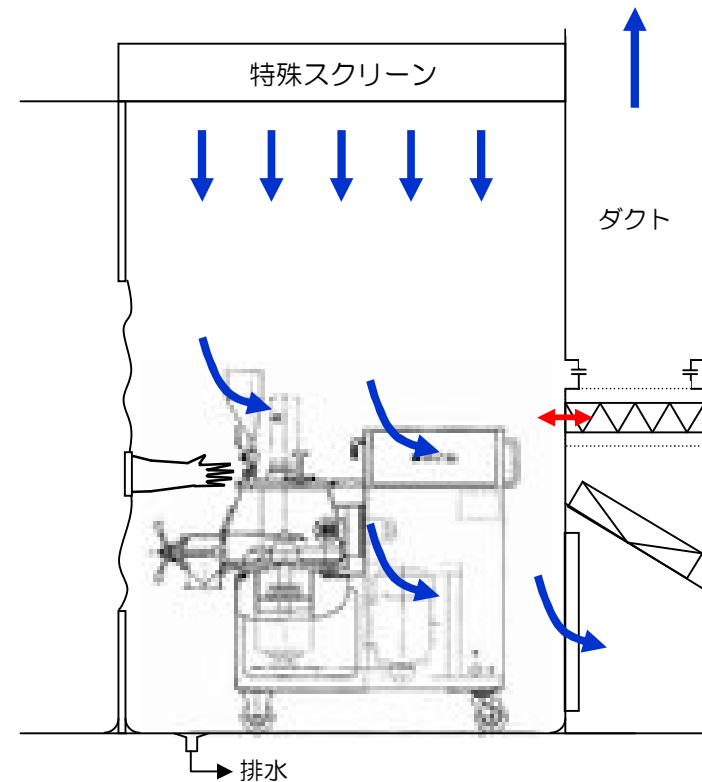
攪拌造粒機は、一部開放系操作を伴うが、気流制御ブース内に設置することにより、粉体の工程室内への飛散を防止し、OEL $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の確保を図る。ブース内の気流確保のため、シャッターの開度に応じて排気風量を制御する。また、右記フレキシブル・グローブブースの導入を考慮して、予め内部を陰圧制御可能な空調システムを計画する。



気流制御ブース（プッシュプルブース）

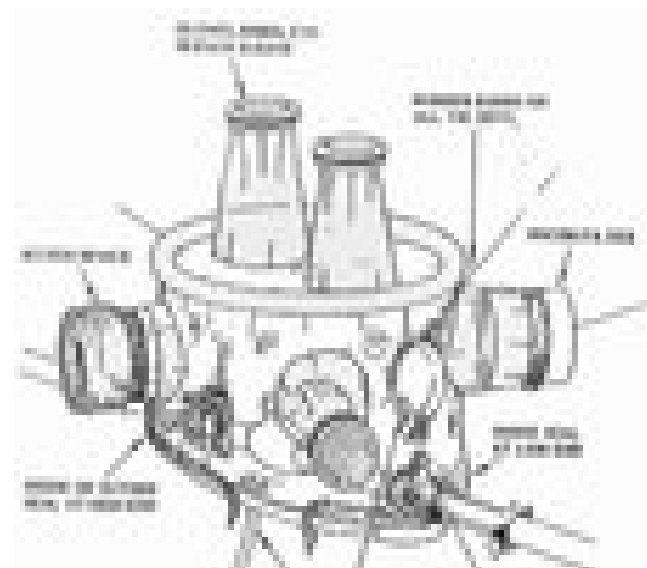
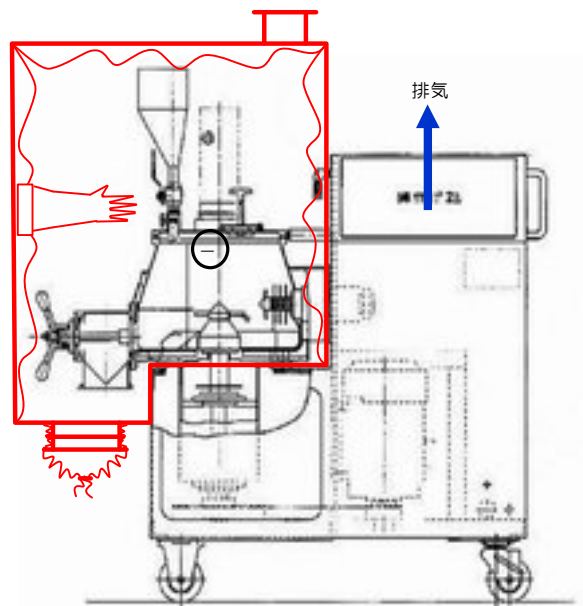
② フレキシブル・グローブブースの設置

気流制御のみで、必要な封じ込めレベルが達成できない場合は、スライドシャッター部にフレキシブルグローブブースを装着し、フレキシブルアイソレータ相当の封じ込めレベルを確保できるよう計画する。



フレキシブル・グローブブース

攪拌造粒機に予めフレキシブルアイソレータを後付けできる構造としておき、より高度な封じ込めレベルが要求される物質取り扱う場合に設置する。



図は、GSK / Kvaernerによる2001年のSPE
アムステルダム会議説明図より引用

流動層造粒機の場合

(1) OEL 10 µg/m³未満の場合

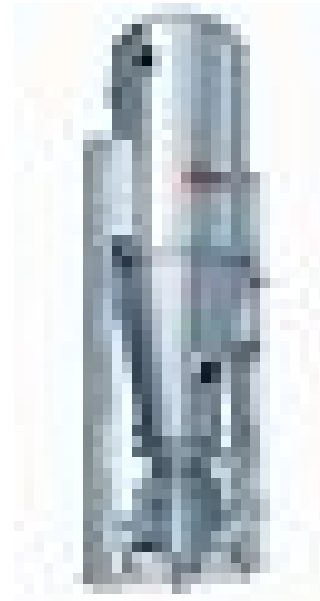
① 要件

- コンтейメントを考慮した完全クローズド型であること
 - 耐圧防爆型となり、安全性が検証されていること
(但し、国内では認可困難)
 - 接続部に洗浄性の高いフランジ構造およびシールを採用していること
 - 粉体の供給・取り出しおよびサンプリングがクローズドで行えること
- CIP/WIP機能を有すること
 - 槽内のCIP/WIPが可能なこと
(濡らす事のできない接粉部がないこと)
 - バグフィルター部のCIP/WIPが可能なこと

② 適合機参考種

メーカー：パウレック/Glatt

機種：WSG^{PRO} シリーズ
GPCG^{PRO}シリーズ



Glatt Super Clean Filter



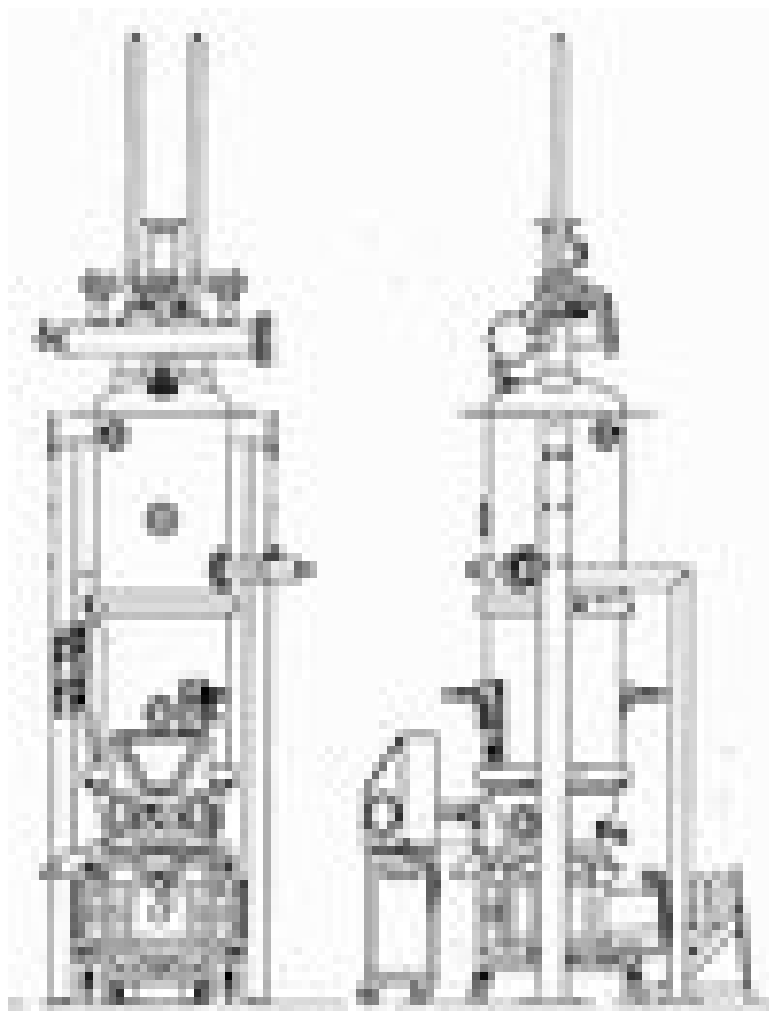
メーカー：フロイント/Vector

機種：FLXシリーズ

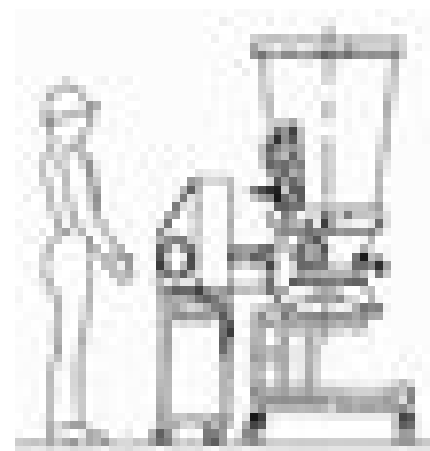


写真は、パウレック/Glattおよびフロイント/Vectorのウェブサイトより引用

② 適合機参考種（続き）



フロイント/Vector FLC-3N-30 （12Bar 耐圧型）
100Lコンテナ、サンプリング用アイソレータ



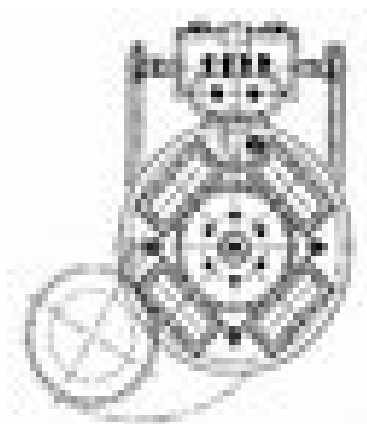
フロイント/Vector FLC-3N-30 （12Bar 耐圧型）
45Lコンテナ、サンプリング用アイソレータ

図は、フロイントの参考図より引用

(2) OEL 10 - 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合

① 要件

- コンтейメントを考慮したクローズド型であること
 - 接続部に洗浄性の高いフランジ構造およびシールを採用していること
 - 粉体の供給・取り出しおよびサンプリングがクローズドまたは作業部をグローブボックス等で遮蔽のうえ内部で実施できること。
- WIP機能を有すること
 - 槽内のWIPが可能なこと(濡らす事のできない接粉部がないこと)
 - バグフィルターのWIPが可能なこと

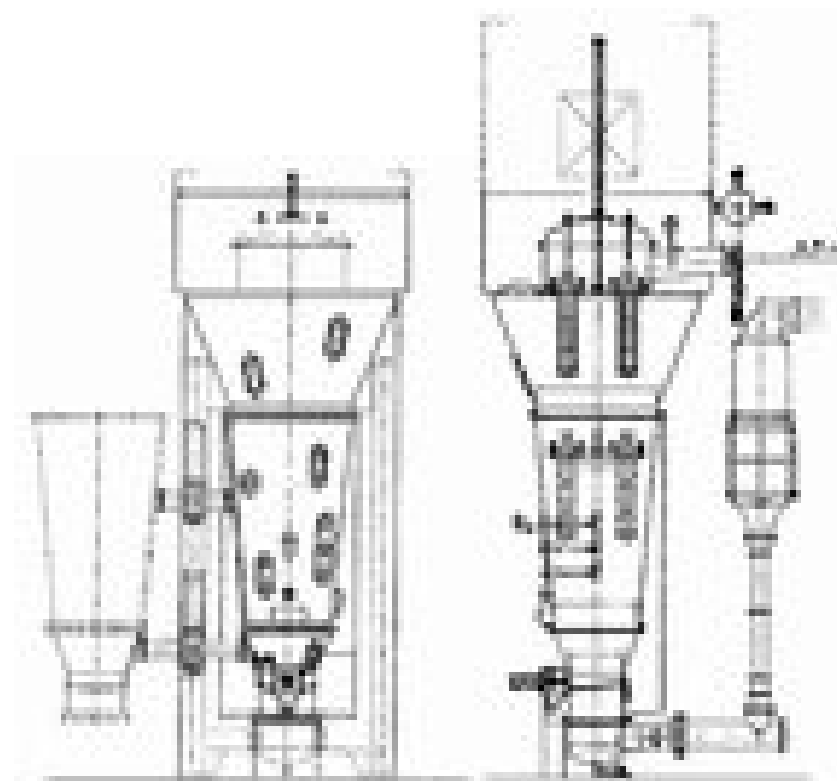


平面図

② 適合参考機種

メーカー：パウレック/Glatt

機種：GPCG^{PLUS}シリーズ CT型



側面図

断面図

破線バグフィルターWIP時ポジション

図は、パウレック殿参考図より

(3) OEL 100 - 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の場合

① 要件

- 通常型
- 必要に応じて WIP機能を有すること

② 適合参考機種

メーカー：パウレック/Glatt
機種：WSG シリーズ
GPCG シリーズ



メーカー：フロイント
機種：フローコーター シリーズ

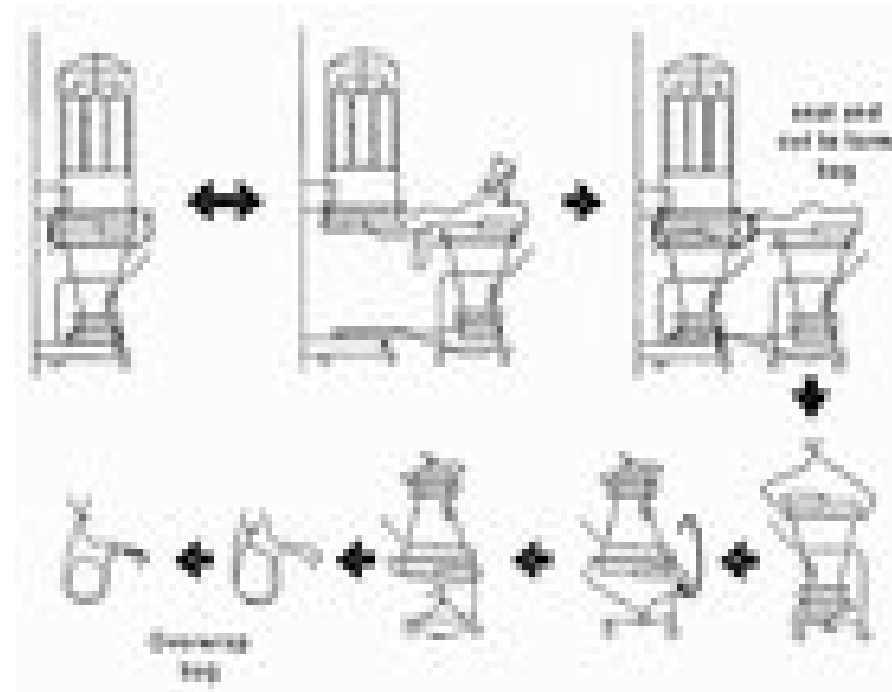


写真は、パウレック/Glattおよびフロイント/Vectorのカタログより引用

<バッグによる粉体の封じ込め例>

通常型の流動層造粒機に対して、バッグを使用して封じ込めを実施した事例。

ラボスケールの機器に対しては有効であるが、治験薬製造用の機器に対しては、機器のサイズも大きくなり、適用は困難。



図は、GSK / Kvaernerによる2001年のSPE アムステルダム会議におけるプレゼンテーションより引用

打錠機の場合

(1) OEL 10 µg/m³未満の場合

① 要件

- コンтейメントを考慮した完全クローズド型であること
 - 各扉、接続部に高気密シールが採用されていること
 - 打錠機内を陰圧環境として打錠が可能であること。
 - 粉体の供給・錠剤の排出およびサンプリングがクローズドで行えること
- CIP/WIP機能を有すること
 - 内部のCIP/WIP後に杵臼の取り外しが可能なこと
(濡らす事が出来ない接粉部がないこと)

② 適合機参考種

メーカー： 菊水製作所

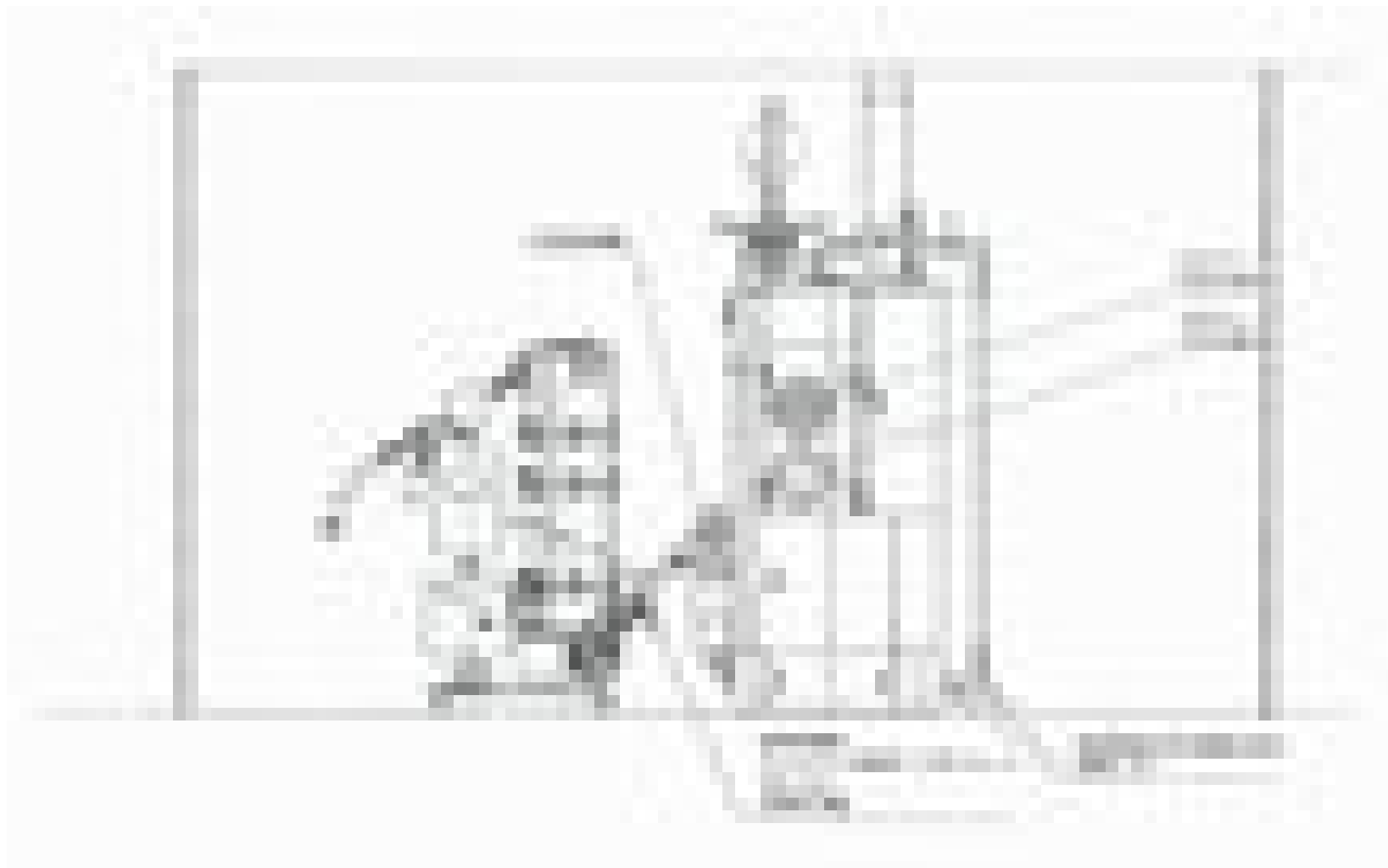
機種： AQUARIUS Cシリーズ



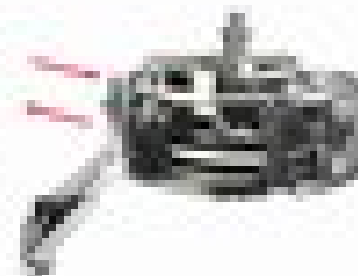
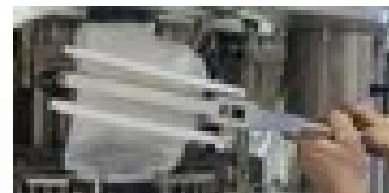
OEL < 1 µg/m³ 対応

写真は、菊水製作所のウェブサイトより引用

WIP仕様の打錠機・粉取り機・金属検知器



コルコア社の封じ込め対応打錠機 (回転部と粉体供給部をバグアウト接続する方式)



(2) OEL 10以上100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の場合

① 要件

- コンтейメントを考慮したクローズド型であること
 - 各扉、接続部に気密性の高いシールが採用されていること
 - 粉体の供給・錠剤の取り出しおよびサンプリングがクローズドで行えること
- WIP機能を有すること
 - 内部のCIP/WIP後に杵臼の取り外しが可能なこと
(濡らす事が出来ない接粉部がないこと)

写真は菊水製作所 ウェブサイトより抜粋

② 適合参考機種

メーカー： 菊水製作所
機 種： AQUARIUS シリーズ

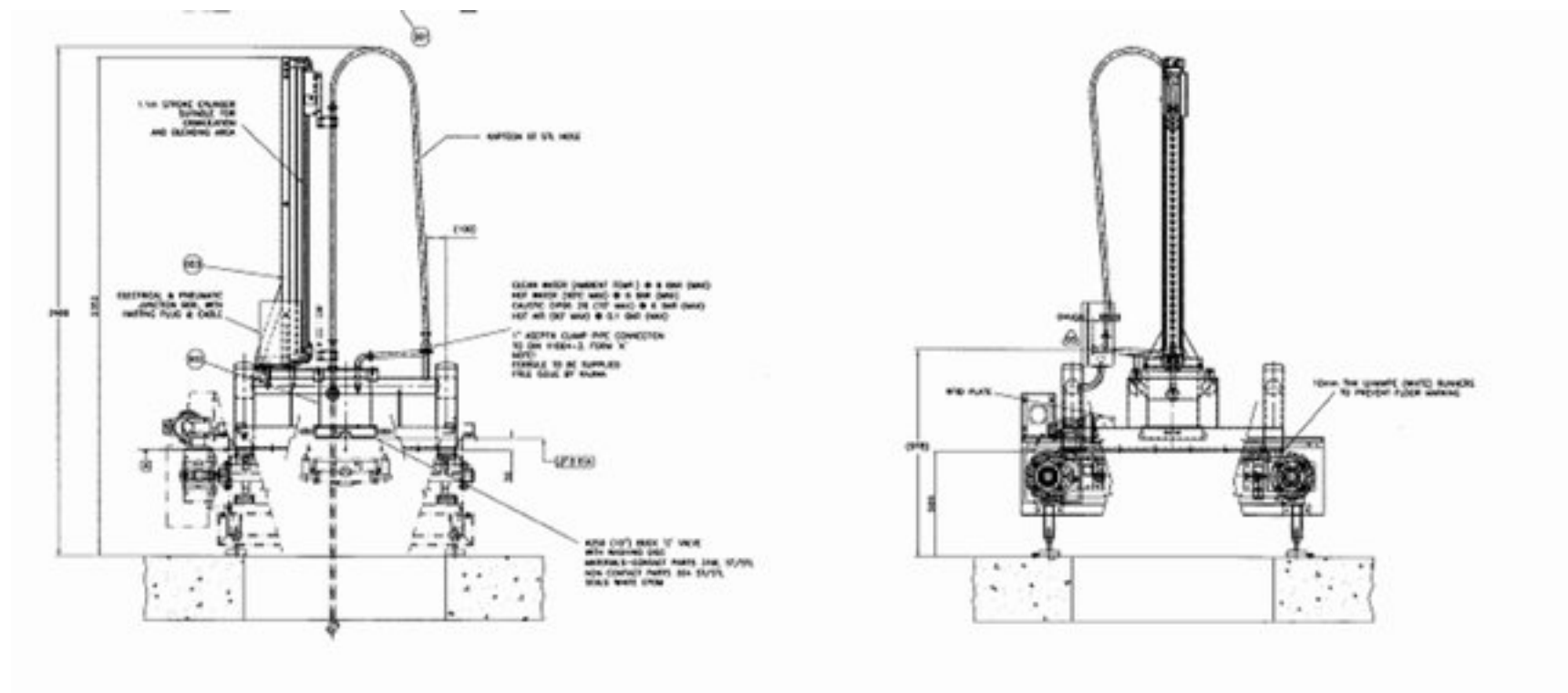


メーカー： 畑鉄工所
機 種： HT-CVX シリーズ



写真は畑鉄工所 ウェブサイトより抜粋

スピリットバルブを装備したコンテナとシュートのボッキング部の洗浄 (Buckバルブドッキングシステム洗浄ユニット)

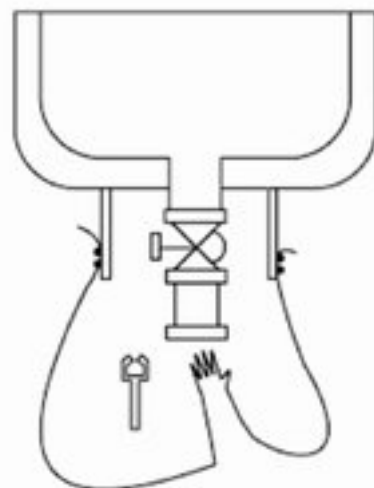


スピリットバルブのドッキングシステム部の洗浄

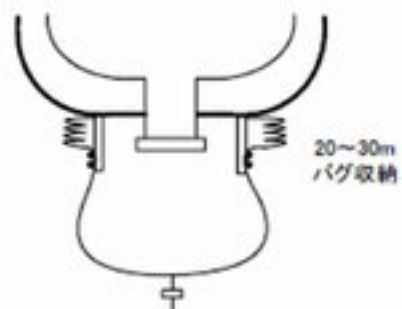
一般製剤・打錠機からの拡散測定事例 (WIP/CIP機能がない場合)

原薬製造設備の封じ込め

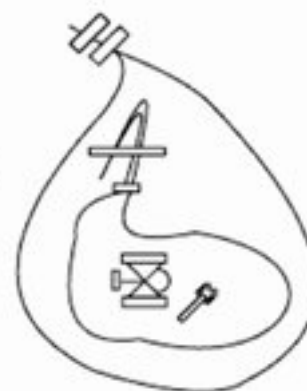
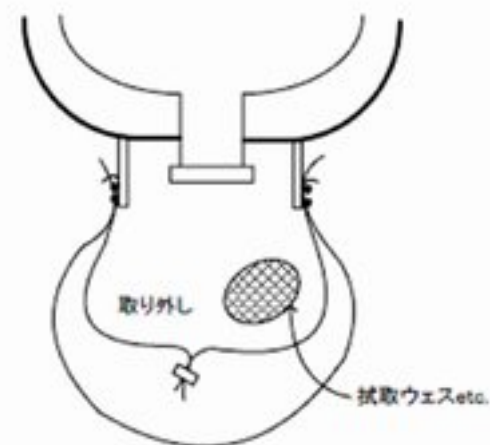
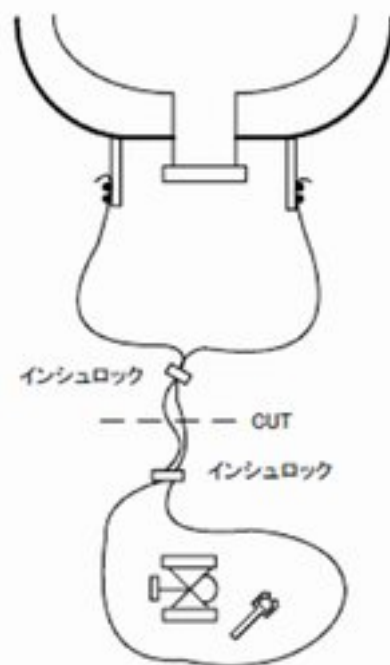
タンク底弁分解 封じ込め対応案1



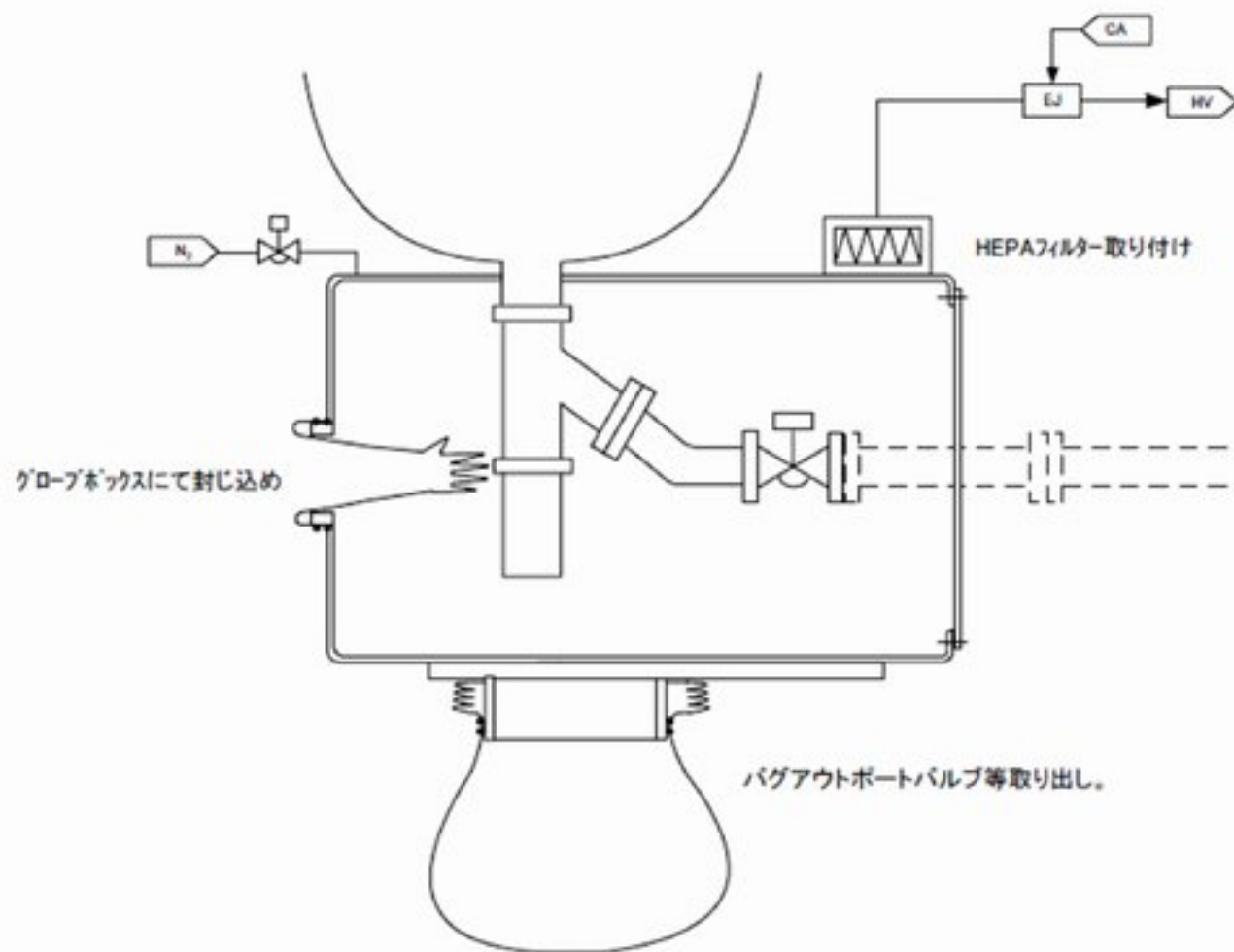
オプション



資料-2

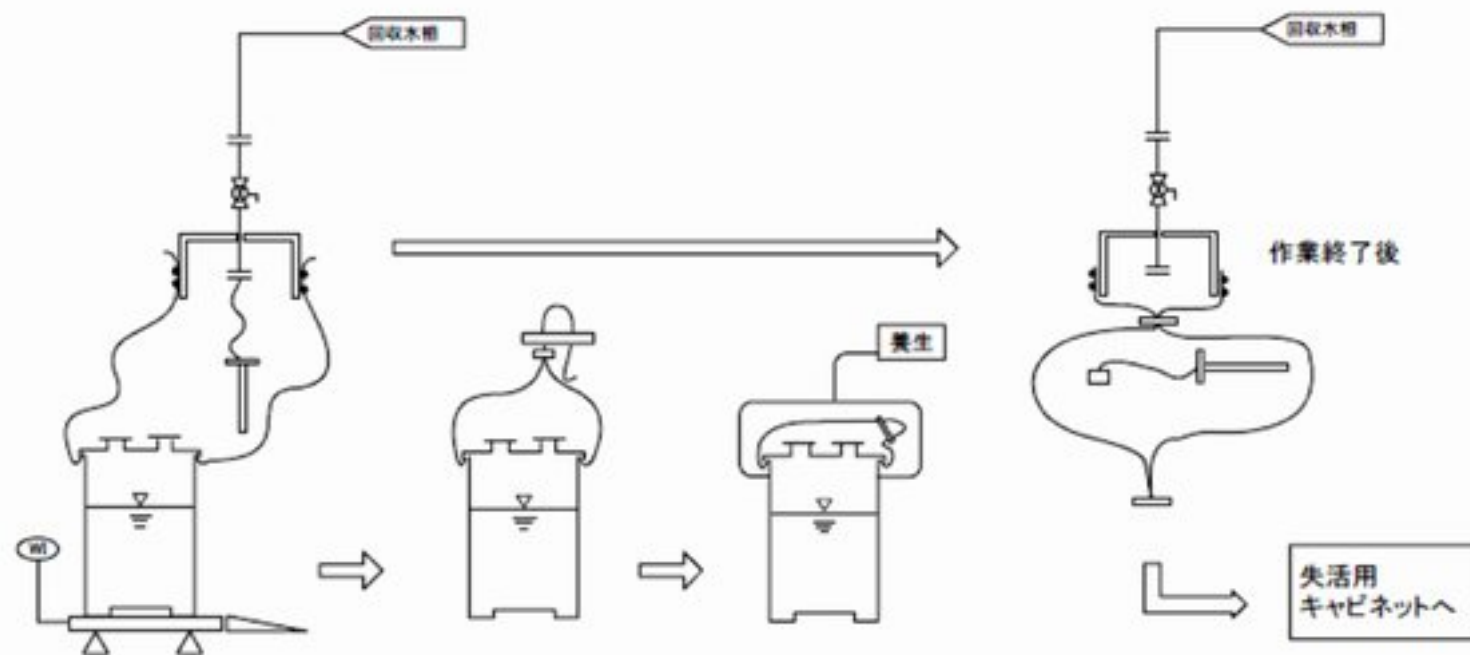


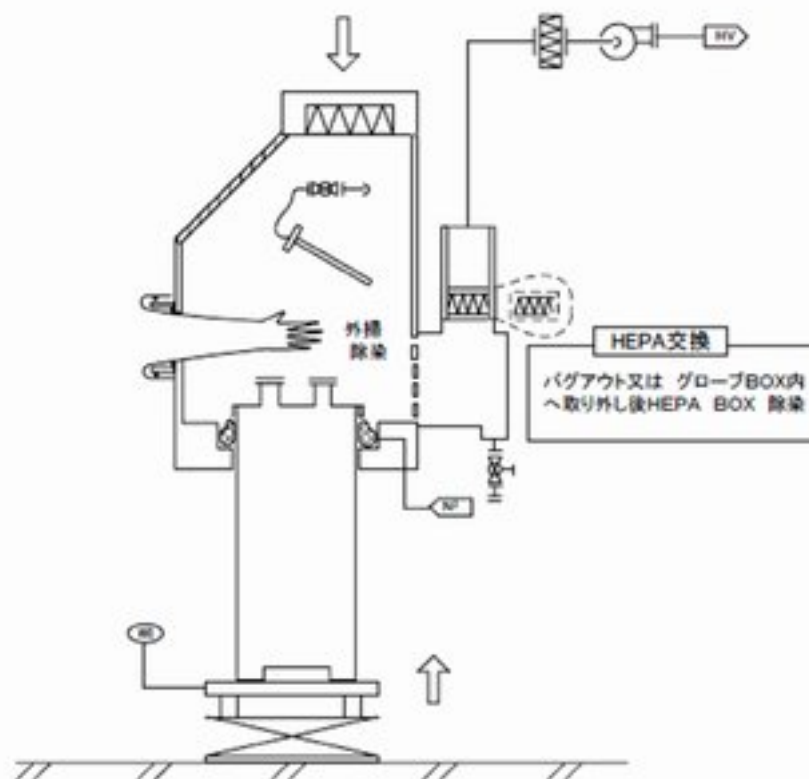
失活用
キャビネットへ

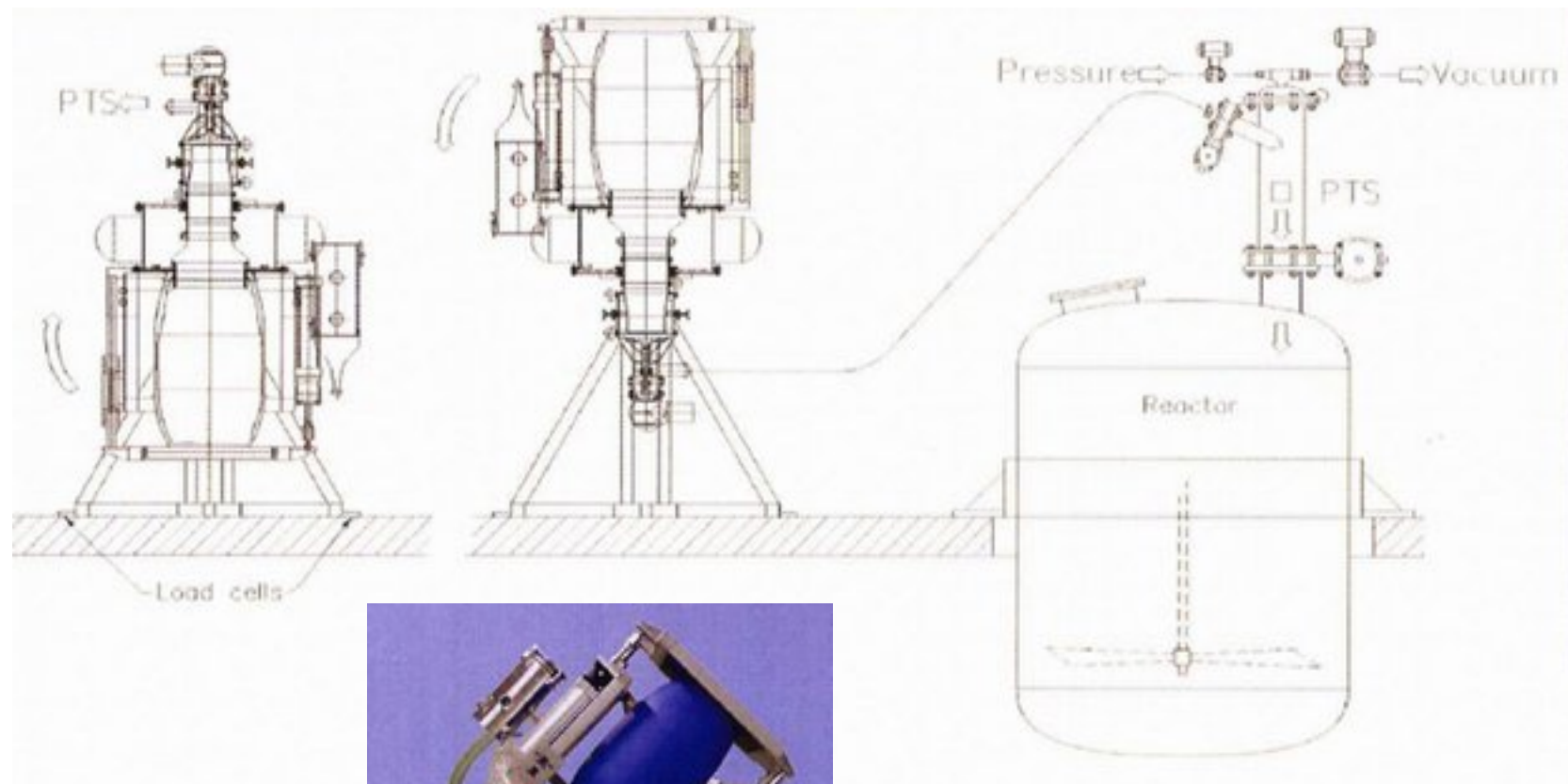


水相回収時の封じ込め対応案1

資料-4



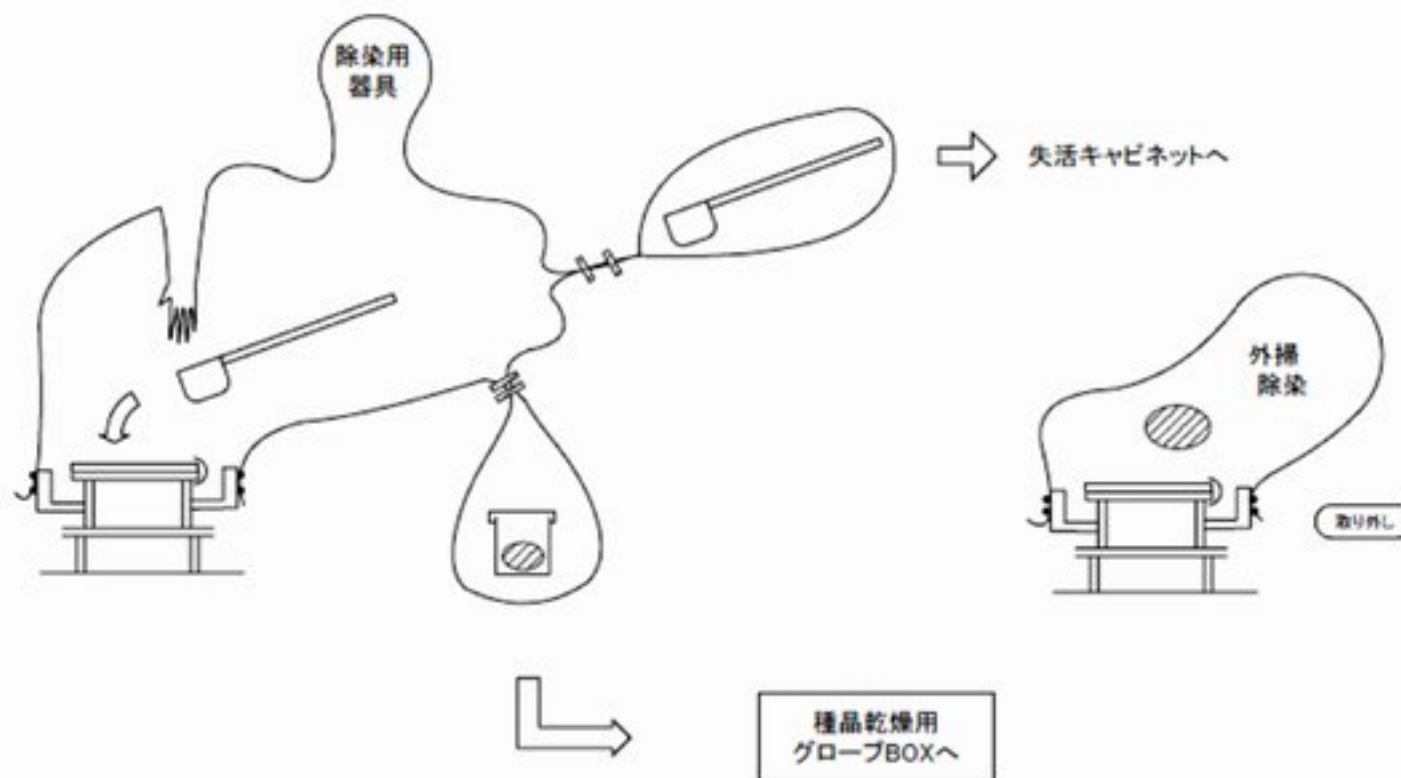




DEC社(クリップス)カタログより

粗結晶サンプリング案

資料-7



Tony O'Connell.
Containment Service Providers Co. Ltd.



Reactor Charging



Filter Changing

Sampling

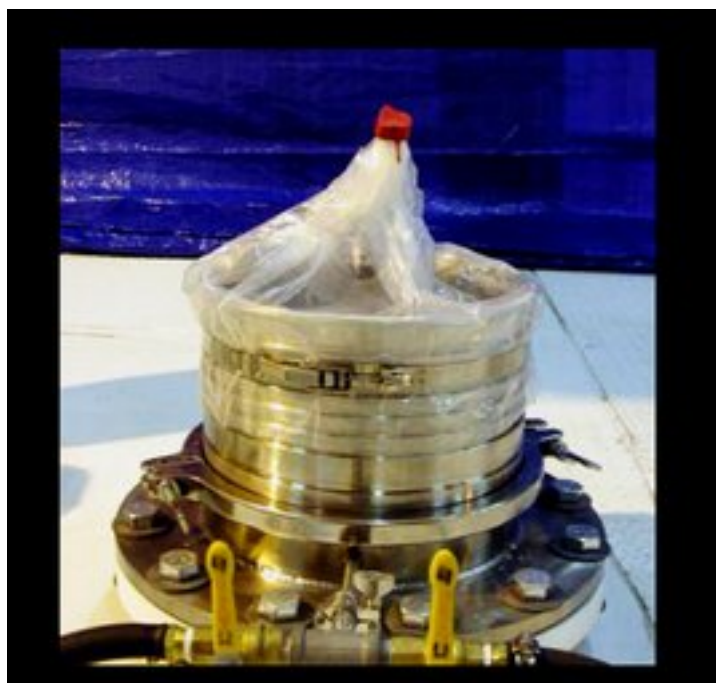


Reactor Charge





Turn Tool Over and
Insert Second Crimp



原薬製造設備における拡散測定事例

- ①遺伝毒性がない抗がん剤の場合**
- ②遺伝毒性がある抗がん剤の場合**
- ③高生理活性原薬製造（宇宙服着用の場合）**