

高薬理活性医薬品・
封じ込め

Q&A 集

目次

はじめに.....	1
本書の構成.....	4
第1部 封じ込めの基本計画	
第1章 高薬理活性医薬品を巡る動向	
Q1-1: 高薬理活性医薬品が必要とされる背景は何ですか?	7
Q1-2: 抗ガン剤の売上はどのように推移しているのですか?	9
Q1-3: 実際に医薬品製造会社での高薬理活性医薬品の割合はどのようのでしょうか?	10
Q1-4: 一般医薬品と高薬理活性医薬品が同じプラントで製造される場合に, 不安はないのですか?	11
Q1-5: 専用化要件についての最近の動きを教えてください.....	13
Q1-6: 抗ガン剤の患者までの経路と封じ込めはどうなっていますか?	15
Q1-7: 受託企業で、高薬理活性物質を取扱う場合の留意点は何ですか?	17
第2章 OELを巡る話題	
Q2-1: 健康ベースでの曝露限界値とは?	21
Q2-2: ADI, TDI, ADE, PDEなど同じような用語がありますが?	23
Q2-3: 曝露限界値の計算式について教えてください.....	23
Q2-4: 閾値がない物質の場合にはどうしたらよいのですか?	27
Q2-5: 健康ベースの曝露限界値の課題は何ですか?	28
Q2-6: 健康ベースでの曝露限界値はどのようなところで使われますか?	30
Q2-7: OELについて詳しく説明してください.....	31
Q2-8: OELはどのように決めるのでしょうか?	34
Q2-9: 呼吸量の出し方を教えてください.....	36
Q2-10: 専門家ではない人間がOELを決めることはできますか?	37
Q2-11: OELだけで、物質の危険有害性を決めてよいのでしょうか?	38
Q2-12: OEBについて説明してください.....	41
Q2-13: OEBはどういうときに用いられているのでしょうか?	43
Q2-14: ハザード物質の区分けが沢山あるといわれている背景は何ですか?	44
Q2-15: 毒性データが不明な場合にはどうしたらよいのでしょうか?	46
Q2-16: MSDSの見方を教えてください.....	49
Q2-17: 固形製剤工場と原薬工場では、封じ込めの考え方が違うことがあるのですか?	56

Q2-18: 毒物と劇物はどう違うのでしょうか? high toxicとtoxicの区分けは どうしていますか?	57
Q2-19: 高薬理活性物質が溶け込んだ溶液の取扱いについて教えてください	60
Q2-20: TWA という用語があります。その意味について教えてください	61

第3章 コントロールバンディング/リスクベース

Q3-1: 封じ込めの定義を教えてください	64
Q3-2: 封じ込めの階層というのを聞いたことがありますか?	65
Q3-3: コントロールバンディングと、リスクベースアプローチとは異なるものですか?	67
Q3-4: コントロールバンディングでは五～六つの区分になっているのはどうしてですか?	69
Q3-5: OEB毎のハザード対策要求レベルの相違点について概略を教えてください	71

第2部 封じ込め設備の設計と導入

第4章 一次封じ込めの計画

Q4-1: 代表的な封じ込め機器について教えてください	77
Q4-2: 一次封じ込め設備構築の手順としてのガイドラインは?	79
Q4-3: 一次封じ込め機器には各種あり、最適な選定に迷います。 考える道筋を教えてください	80
Q4-4: アイソレータを導入する場合、設計から運転までの留意点を教えてください	84
Q4-5: アイソレータのリークテスト及びグローブのリークテストをすれば、 粒子封じ込め評価は必要ないのでしょうか?	86
Q4-6: アイソレータのグローブリークテストについて教えてください	87
Q4-7: アイソレータの日常点検について事例はありますか?	88
Q4-8: アイソレータ内の清浄度は管理する必要がありますか?	89
Q4-9: ステンレス製のアイソレータとソフトウォール製のアイソレータの 使い分けを教えてください	90
Q4-10: 高薬理活性物質を封じ込めされた粉砕機で粉砕した後に、 その洗浄を封じ込めた状態のままで行うことは可能でしょうか?	92
Q4-11: スプリットバタフライバルブを導入するときに注意することを教えてください	95
Q4-12: 金属製のスプリットバタフライバルブ以外にも最新新製品が 出ていると聞きましたが、内容を教えてください	97
Q4-13: ラミナーフローブースにおいて、薬理活性が高い場合にも使える 新しい技術があると聞きましたが?	99
Q4-14: フレキシブルコンテインメントにおける結束方法は、 従来の結束方法と異なるのですか?	99
Q4-15: フレキシブルコンテインメントは、どのレベルまで利用できますか?	102

Q4-16: フレキシブルコンテインメントで用いるフィルムは破れないですか？ また、帯電性はどうか？	103
Q4-17: 既存の設備を活用して封じ込めしたいが、どうしたらよいですか？	105
Q4-18: 固形製剤工場における封じ込め機器について教えてください	106

第5章 二次封じ込めの計画

Q5-1: 二次封じ込めの定義と、その対象及び留意点を教えてください	109
Q5-2: 薬理活性のレベルが高い場合と低い場合の更衣室の配置と構成について、 詳しく教えてください	111
Q5-3: 換気回数のガイドラインはありますか？	117
Q5-4: HEPA フィルタは給気口にも必要ですか？	119
Q5-5: 空調ラインでHEPA フィルタは何個設ければよいのでしょうか？	119
Q5-6: HEPA フィルタについての留意点と、そのメンテナンスについて教えてください	120
Q5-7: 緊急シャワーについてその要否を教えてください	122
Q5-8: ミストシャワーはどのようなものですか？ また、薬理活性の低い場合には不要ですか？	124

第6章 付帯設備

Q6-1: 廃棄物処理の方法を教えてください	127
Q6-2: 封じ込め機器を洗浄するときに生じる廃液はどう処理したらよいですか？	130
Q6-3: 更衣の洗濯はどう考えらよいですか？	132

第7章 個人用保護具及び呼吸用保護具

Q7-1: 更衣の選定はどう考えたらよいのでしょうか？	134
Q7-2: 呼吸用保護具は、どのようなときに必要となりますか？	136
Q7-3: 適切な呼吸用保護具をどのように選択したらよいですか？	137
Q7-4: スペーススーツで、封じ込め機器の代用を図ってもよいですか？	139

第8章 ラボにおける封じ込め

Q8-1: ラボは微量を扱うのに封じ込めは必要ですか？	141
Q8-2: 高薬理ラボにおける内線電話や書類についての工夫はありますか？	143
Q8-3: 高薬理ラボでの更衣は？	143
Q8-4: ラボで用いる機器は、どのような封じ込め機器に収納されていますか？	145
Q8-5: 創薬ラボにおける更衣室の構成は、製造工程と異なりますか？	146
Q8-6: ヒュームフードの封じ込め性能はどのように測定するのでしょうか？	148

Q8-7: ヒュームフードの気流に与える要因には何がありますか？	150
Q8-8: ラボで薬理活性物質が溶け込んだ液体の扱いはどうすればよいですか？ 封じ込めする必要がありますか？	152
Q8-9: 作業時間が短いラボでも、リスクベースでの封じ込め機器の選定が必要ですか？	152
Q8-10: 封じ込め設備内での精密天秤の扱いについて教えてください	156

第9章 封じ込め設備導入時におけるポイント

Q9-1: エンジニアリング上のポイントを端的に教えてください	157
Q9-2: 封じ込めにおけるエルゴノミックスとは何ですか？	158

第3部 封じ込め設備の運用管理

第10章 薬塵測定

Q10-1: 薬塵測定は法律で義務付けられていますか？	162
Q10-2: 薬塵測定の参考となるガイドラインについて、その内容を教えてください	163
Q10-3: 薬塵測定において、どのような物質を用いればよいですか？ 実粉ですか？	167
Q10-4: 封じ込め性能目標値について説明してください	169
Q10-5: 測定したデータはどう評価すればよいですか？	171
Q10-6: リアルタイムモニタリングは必要ですか？	173
Q10-7: 測定時及び報告書作成時の留意点について教えてください	174

第11章 洗浄

Q11-1: マルチパーパス設備で高薬理活性物質を使う場合、洗浄が大変では？	179
Q11-2: 封じ込め機器で用いる WIP の意味を教えてください	180
Q11-3: 洗浄残留物の評価基準について、最近の動向を教えてください	181
Q11-4: PIC/Sでの評価基準との関係はどうですか？	185
Q11-5: ISPE Risk-MaPPでの洗浄評価基準について教えてください	186
Q11-6: できるだけ残量が低くなるように洗浄するとして、 その目標はどこにおけばよいのですか？	188
Q11-7: 洗浄の運用管理で、統計的な管理が必要とされるようになると聞きましたが？	190
Q11-8: 従来の分析機器で、高薬理活性物質の洗浄評価はできますか？	192
Q11-9: 洗浄しやすい設計とは？	193
Q11-10: 洗浄しやすい設備とするための具体事例を教えてください	194
Q11-11: スワブ法での添加回収試験の対象は？	202
Q11-12: 取扱い物質が高薬理活性物質という場合、安全面の問題で、 反応釜内のスワブ試験を省略してもよいでしょうか？	203

Q11-13: スワブやリンスの使い分けはありますか?	203
Q11-14: EU GMPにおける交叉汚染防止の考えを含めて, 最近の動向について教えてください	206

第12章 スピルコントロール

Q12-1: スピルコントロールの必要性について教えてください	210
Q12-2: スピルコントロールを詳しく教えてください	211
Q12-3: スピルキットとは, どのようなものですか?	214
Q12-4: 部屋の日常的な清掃についても注意がいますか?	214

第13章 健康サーベイランス

Q13-1: 健康管理としての健康サーベイランスは実施しなければいけないですか?	216
Q13-2: 健康サーベイランスとは何をすればよいのですか?	217
Q13-3: 作業員が曝露している実態を示すデータはあるのですか?	218

はじめに

最近の医薬品は、薬効を高めたいわゆる薬理活性レベルの高い製品が多い。これは、副作用を少なくして、患者の生活の質を向上させる目的に合致するものである。その代表的な例である抗ガン剤が日本の医薬品売上の薬効別でトップに躍り出た。今後もこの需要は高まっていくものと思われる。

このような薬理活性が高い物質を扱う上では、製品の品質もさることながら、同時に製造現場での従業員の健康を確保していく必要がある。このために、封じ込めという設備が導入される。

封じ込め設備を導入するに際しては、毒性学的なこと、リスクアセスメント、特殊な機器のハンドリングに関すること、空調、更衣に関すること、洗浄に関することなど、考えねばならない点が多数あり、しかもそれらが絡み合うことも多く、複雑系となるのでわかりにくい面があった。このような認識を踏まえて、内外の資料を基に、それぞれのポイントを網羅的にまとめて、前著「封じ込め技術～ケミカルハザード対策の基本～」(森北出版 2013年6月)を上梓した。

その後の会社訪問時などに、前著では説明が至らないと思われる点、説明が抜けている点について、各所でよく尋ねられることがあった。そこで、そのような機会にいただいた質問事項を中心にして、Q&Aの形で、実際の運用面までも含めて記述したものが本書である。

本書では、質問をいただいて改めて資料をつぶさに検討した事項もある。交流させていただいている関係各社の方々からご教示いただいたことも、自分なりの文章にして含めている。

本著で意図した事項について、前著との関係を含めて触れておく。

- ① 前著が基本的な事項を取り上げているのに対して、本著はいわば実際の応用的な事項、現場的な事項について触れている。このために、前著で説明が十分ではなかった箇所や項目として取り上げられていなかった事項を中心にして記述しており、相互補完するものといえる。前著と合わせてお読みいただくとよいと思う。
- ② 前著との内容重複をできるだけ避けており、重複が避けられない場合でも説明を新たにし直した。このために、移送バルブやアイソレータの詳しい紹介は本書

ではしていない。

- ③ 一方、前著以降の技術動向の中で、大きな動きがあった項目についても触れている(洗浄バリデーションなど)。また、リスクベースアプローチによる更衣室のあり方についても、独自に考察した内容を含めている。さらには前著では含まれていない新規作成の図表も加えている。
- ④ 説明文はすべて新規に書きおろしており、よりわかりやすいように心がけている。その項目だけで完結させてつまみ読みができるように心がけたが、その分、文章や説明にダブリが生じたところもある。ご容赦願いたい。
- ⑤ 質問項目は、企業訪問時などにいただいた多くの質問から、ボリュームを勘案してピックアップしている。前著で触れた内容については、割愛していることもある。
- ⑥ また、付録として、「化学装置」編集部のご了解のもと、著者の封じ込め関連の報文を収録している。発刊されて数年経つと入手しにくい事情があるので、利用していただきたい。

本書の内容は、前著と同様に、ひとえに著者の理解するところ、考えている範囲にとどまっている。各項をみて、現場の方々からはいろいろな意見もあろうと推察できる。特に、二次封じ込めの周りは、リスクを低減する方式として多様な方策があるわけであり、本書と違う取扱い方法をしていることも多々あり得ると思われる。

そのような場合には、是非、忌憚のないご意見をいただければと思う。そういった交流の中から、一種の集合知ができあがり、国内の封じ込め設備のレベル向上を図ることができるからである。本書が、そのような流れのための一助になればと、念ずる次第である。

封じ込め技術は、単に封じ込め機器を導入するだけでことが済まない奥の深いところがあると感じる。毒性学のあたり一つとっても、よくわからない面が多々ある。毒性学の専門家と現場の設備担当者の間をつないでいく役割も必要である。封じ込め技術情報の大半は現在でも海外からのものであるが、その歴史的な背景を知らずには十分な咀嚼と理解ができない面もある。さらに、最近は規制当局自体の変化も大きい。科学的なアプローチをする上でも、自分たちの技術確立をするためにも、考察をより

深めていく必要がある。

著者自身も，見聞きしたこと，考察したことを随時まとめ，何らかの形でフィードバックしていきたいと考えている。

最後に，本書を執筆する機会は，サイエンス&テクノロジー社の池田貴久氏からいただいたものである。変動する時代を迎え，大きな動きの中にある医薬業界向けに，現場の不明点に答えるという，このようなチャレンジングな企画をいただいたことを，あらためて感謝申し上げる。

2014年 著者

本書の構成

本書でも、前著と同様にして、封じ込め設備を導入する際の大きな流れに沿った構成としている。

このため、

第1部 封じ込めの基本計画

第2部 封じ込め設備の設計と導入

第3部 封じ込め設備の運用管理

という具合に3部構成としている。

設備導入プロジェクトを想定して、その進捗の段階に応じて検討しなければならない項目を順次に並べている。

第1部は、毒性学的な事項を含めて、封じ込めの基盤的な情報を扱っている。

- ・高薬理活性医薬品の動向
- ・専用化要件
- ・抗ガン剤のライフサイクル
- ・OEL, OEB, 健康ベースの曝露限界値
- ・コントロールバンディング

第2部は、設備導入に的をしぼって説明している。

- ・封じ込め設備
- ・二次封じ込め
- ・廃棄物, 不活化処理
- ・個人保護具, 呼吸用保護具の選定
- ・創薬ラボ, 品管ラボなどでの封じ込め
- ・エンジニアリング上のポイント

第3部では、設備導入した後の運用管理について述べている。

- ・薬塵測定
- ・洗浄評価
- ・漏出対策
- ・作業員の健康管理

なお、付録には、封じ込めに関する著者の報文を取録している。参考にしていただければ幸いである。

第 1 部

封じ込めの基本計画

第1章 高薬理活性医薬品を巡る動向

Q1-1：高薬理活性医薬品が必要とされる背景は何ですか？

A：医薬品を常用している患者のQuality of Life(QoL)を高めることが大きな目的です。その一つは服用量です。固形錠剤だとよくわかりますが、毎日の服用量が多いと服用の都度に結構負担がかかります。特に、高齢者では飲み込みにくいという方も多くいます。薬の効き目を高めて、必要用量を少なくすればこの負担が減ります。

ほかの目的として、副作用を少なくするというのも大きなポイントです。抗ガン剤はガン化している細胞組織だけでなく、正常な細胞組織をも攻撃することになり、この結果として副作用が出るわけです。正常な細胞に与える影響を最小限にするためには、ガン細胞だけを狙い撃ちできる薬が望まれるわけです。

これらを実現するための方法として、薬効のレベルを上げて服用する量そのものを少なくして済むようにしよう、標的とする組織を狙い撃ちすることで副作用を軽減しようという動きがあり、これが高薬理活性物質を用いる背景です。

薬理活性を高めるためには、低分子医薬品を例にとりますと、化学物質の構造の一部を別の物質に代えたり、構造自体を変えたりしているのが実情です。このあたりは、創薬というところで扱うことになります。

このような化学物質(医薬原料)は製造が難しいために、いままでと同じような設備においても製造方法を変えるなどしなければならないために、一般に高価となりますので、製造する側としては高付加価値製品といえます。

製造側として、このような付加価値が高いものを製造したいという要求が出てくるのは当然とも思えます。このような経営上の現実的な要求が出てきた背景には、2010年前後にあった特許切れの問題があります。それまで多くの大会社において収益に寄与していた製品は、いわゆる生活習慣病に関するもので、高血圧症や高脂血症などを対象とする薬でした。ちょうど2010年前後に、各社から出ていた製品の特許が切れることが続き、製造各社は次の製品を求めて、需要を掘り起こしたわけです。

その際に、取り上げられたのが抗ガン剤でした。2010年以前にも、抗ガン剤は用いられていましたが、副作用が大きいのが欠点でした。治療効果の点でも不十分でした。