

## 交叉汚染に関する定量的研究

本論文は、経口固形製剤（OSD）製造施設において、交叉汚染に係わる定量化可能なリスクの評価を行った際に得られたデータに基づいたものである。本論文は、実際の状況ではなく知見が基準となる分野に対し、ある一定の定量的データを提供することを目的としている。交叉汚染に関しては、公表されている既存のデータというものがない。

2005年、世界中の規制当局は、遺伝毒性物質、変異原性物質、発がん性物質、ホルモン剤、感作性物質、およびベータラクタムなどの「懸念がある化合物」については、すべて隔離された、もしくは専用の施設を導入するよう考えた。これが産業界に与える影響は、計り知れないものであった。このような動向の根拠となったのは、交叉汚染が蔓延しているという認識であった。

### 限度値の設定

その認識は、ある製品とその他の製品との交叉汚染が生じてはならないという考え方に基づくものであるが、いかにして交叉汚染は「まったく生じていない」と定義することができるだろうか。限度値をゼロとした当局もあったが、ゼロであることを実際に証明するのは不可能である。また、その他の手法では、「現在の検出手法における検出レベル未満」と定義するものもあった。筆者自身は、20年間医薬品の封じ込めに携わっているが、その間、ナプロキセンナトリウムの検出限界が4ナノグラムから250ピコグラムに下がるのを目の当たりにしてきた。本実験において収集されたデータを見ると、もしそのような限度値が適用されたとしたら、すべての医薬品の製造ならびに薬局や介護士による医薬品成分の取扱いは、隔離もしくは専用化された方法で行わなければならないだろう。後述するが、一回の服用量における交叉汚染リスクのほうが、最終的な混合／攪拌もしくは混合均一性を確保するために必要となるその他のプロセス中に生じるAPIバルク／添加剤の交叉汚染リスクよりも大きいのである。

医薬品化合物に関する交叉汚染限度値は、複数の方法によって設定することができる。そのなかでも最も科学的な手法は、一日曝露許容量（ADE）といった健康への影響に基づく限度値で、毒性データに基づいて設定される手法である。ADEとは、いかなる経路からであろうと、物質への曝露が一生継続いたとしても、この値未満の曝露であれば悪影響を及ぼす可能性がないと考えられる一日

曝露量のことである。同様のデータは、職業曝露限界（OEL）を算出する際にも用いられる。これら二つの用語の大きな違いは、OELはオペレータ／作業者を保護するために用いられ、ADEは患者を保護するために用いられるという点である。

## 実験計画

今回の事例は、自社の開発スケールの OSD 施設におけるオペレータの保護および交叉汚染対策がどれほど効果的であるかを確認したいという事業主の希望で実施されたものである。交叉汚染が生じているかを確認するため、エアサンプリング、製品接触面および製品非接触面のスワブ試験とともに、サロゲート試験／プラセボ試験が実施された。これらの試験は、一般的に認知されている知識ではなく実際のデータを取得することで、交叉汚染が生じる可能性について何らかのヒントが得られるのではないかということを確認するために実施された。職業上の曝露については、イテレーション（反復試験）1回目にエリアおよび作業者の曝露サンプリングにより確認した。下述のように、イテレーション2および3では作業者のサンプリングは省略された。

交叉汚染が生じているかどうかを確実に把握するため、模擬薬およびプラセボ錠剤の製造運転を繰り返し実施した。

## 手順

基本的な手順は、模擬薬を製造する経口固形製剤の製造工程を運転後の洗浄工程まで実施し、その後、（模擬 API を含まない）プラセボ錠剤を同様の製造工程で実施するものである。そして、この模擬薬／プラセボ錠剤の製造工程を3回繰り返す。各運転時にエリアのエアサンプルとスワブサンプルが採取され、併せて、開始時、中間時、終了時およびコーティング後にそれぞれプラセボ錠剤が抜き取られた。定められたポイントで採取された100錠は、個別に袋詰めし、それぞれラベルをつけ、分析のために認定された外部委託研究所へと送付された。研究所では、プラセボ錠剤を使用した各バッチおよび各サンプリングポイント（3回のイテレーションごとの開始時、中間時、終了時およびコーティング時）から無作為に3錠をサンプリングのために選定した。模擬薬を製造した3回のバッチでは、ナプロキセンナトリウムを模擬 API と見なして錠剤が製造された。表 A は、模擬薬とプラセボ錠剤の生産順序と1錠当たりの用量および各バッチで製造された総用量を示すものである。

表 A –生産順序

生産順序	量	
模擬薬 1 (1S)	300,000	300 mg ナプロキセンナトリウム
プラセボ 1 (1P)	300,000	300 mg プラセボ
模擬薬 2 (2S)	300,000	300 mg ナプロキセンナトリウム
プラセボ 2 (2P)	300,000	300 mg プラセボ
模擬薬 3 (3S)	300,000	300 mg ナプロキセンナトリウム
プラセボ 3 (3P)	300,000	300 mg プラセボ

#### 模擬薬を使用した運転 1

サロゲート試験のプロトコルの一環として、ワースト・ケースを想定した事象を人為的に誘発するような操作は行われていない。われわれの今までの経験上、模擬薬を使用した運転では、オペレータが使用する機器に不慣れなことが原因で、実際の製造時に起こり得る事象が定期的にかかるということがわかっている。このため、模擬薬を使用した運転 1 (1S) では人為的な刺激を与えることなく、実際の製造時の状況がどのように引き起こされるのかを確認した。模擬薬を使用した各運転では、産業衛生 (IH) プロトコルに係わる一連のサンプリングが行われることとなっていた。しかし、所要時間と以下に示す事象が発生したことにより、模擬薬を使用した運転 2 および 3 では、IH サンプリングを省略することが決定された。

#### 状況

システムは新規のシステムで、IQ、OQ、PQ がすでに実施されていた。従業員の使用する機器とそのオペレーションに対する経験は不十分であったが、実際の製造時の状況の再現となり得るという点から、模擬薬を使用した運転としては、むしろ望ましい時期である。

原料秤量用のアイソレーターでは、

- ・ 原材料はアイソレーターで秤量され、スプリットバタフライバルブ (SBV) で接続された容器へ投入された。システム的设计段階では、容器の接続を容易に行えるような、容器が接続された際のずれ対策やサポートが一切考慮されていなかった。結果として、オペレータが、ハンドリング装置によって容器を可能な限り正確に設置する設備となった。
- ・ 容器が接続されると、オペレータがアイソレーターにアクセスできるようハンドリング装置が取り外された。

- ・ 有効成分がアイソレーターから容器に投入された。容器への小分け作業が終了したこの時点で、およそ 150kg の容器とその内容物は、アイソレーターのベースパンからつり上げられた。
- ・ 容器のハンドリング装置が設置され、SBV の取り外しが行われた。最終的には、ゴム製のハンマーが使用された。バルブが分離されると、アイソレーターのベースは 1 1/2 インチ程度浮き上がり、SBV の両方のパーツを振動させ、目視で確認できるほどの製品の漏れが発生した。

流動層造粒機では、

流動層造粒機の機能として、ソックフィルタに付着した粉塵を払い落とすために圧縮空気パルスが利用される。このパルスは、ソックフィルタの排気側から注入され、付着した製品を除去して流動層の製品ボウルに移すためのものである。ガスケットは、事前に設定されていたようにリリースベントの輪郭にあわせて切りそろえられていなかった。その結果、圧力パルスは行き場がなくなり（パージされている間、排気バルブは閉じられている）、過剰な圧力を解放するためにリリースバルブが作動した。リリースバルブから放出された空気は直接大気中に放出されないように、流動層造粒機用の機械設備スペースへ放出された。機械設備スペースには、独自の給気／排気用 HEPA フィルタが設置されており、リリースバルブから放出された空気は、結局 HEPA フィルタを介して大気中に放出されることとなる。さらに、この機械設備スペースは、物用エアロック（MAL）および人用エアロック（PAL）によって外部の GMP 管理廊下や環境から封じ込められている。

さらに、流動層造粒機から中間製品の排出用の真空搬送におけるパルスパージでも、目視でも確認できる量の漏洩が発生した。これは、真空搬送用のリリースバルブが適切に設置されていなかったことが原因で生じた。この結果、圧力パルスのベントが適切に行われず、目視で確認できるほどの粉塵の漏洩があった。

模擬薬を使用した運転 2（2S）を行う前に、技術者が上記の問題を修正したため、問題が再発することはなかった。その一方で、流動層造粒機のリリースベントからの爆発的な放出時の曝露データを収集することができた。

流動層造粒機からの排出については、次のように設計されていた：

- ・ 容器へ吸引搬送する
- ・ 容器がミルに接続される

- ・ ミルからバッグへ排出される
- ・ バッグがアイソレーターの中に設置される
- ・ アイソレーターから混合容器へ排出される

模擬薬を使用した運転 1 (1S) で相当量の曝露が発生したため、IH データの収集は継続しないことが決定された。しかし、オペレーションが行われるすべての部屋、一連の製造室群内にある廊下、GMP 廊下および機械設備用スペースにおけるエリアサンプリングは、イテレーションごとにモニタリングを継続した。これは、放出によって模擬薬が浮遊し、プラセボ錠剤の製造時に交叉汚染の原因となるかを観察することで、大気中の曝露と交叉汚染に相関関係があるかどうかを見ることができると判断したため、実施することとした。

## データ

本実験の最大の目的は、曝露経路にかかわらず、プラセボ錠剤を使用した 3 回の運転の結果に模擬薬がどの程度含まれるかを示すことであった。あらゆる曝露経路が含まれるこのような試験は、包括的な試験である。

表 B – プラセボ試験の結果

プラセボ錠剤 $\mu\text{g}/\text{錠}$			
	1P	2P	3P
S1	0.019	0.025	0.170
S2	0.025	0.029	0.160
S3	0.020	0.023	0.210
M1	0.019	0.024	0.200
M2	0.021	0.024	0.170
M3	0.018	0.021	0.340
E1	0.019	0.026	0.190
E2	0.025	0.025	0.180
E3	0.018	0.031	1.300
C1	0.034	0.020	0.170
C2	0.019	0.031	0.160
C3	0.021	0.023	0.200

S = 開始時 M = 中間時 E = 終了時 C = コーティング後  
P = プラセボ錠剤を使用した運転

表 B は、3 回の運転ごとに測定されたプラセボ錠剤中に含まれるナプロキセンナトリウム濃度をマイクログラムで表したものである。

### 図 1ープラセボ試験の結果

各ステージ（打錠の開始、中間、終了時およびコーティング後）で 100 錠の錠剤が採取され、その中からそれぞれ 3 錠がサンプルとして無作為に選定され、その分析が行われた（図 1）。分析は、国際的に認められている研究所において、十分に確立されたナプロキセンナトリウム検出手法を用いて実施された。グラフからは、プラセボ錠剤を使用した運転 3（3P）がプラセボ錠剤を使用した運転 1（1P）および運転 2（2P）とは大きく異なることが読み取れる。しかし、事実を正しく認識しておくとして、極めて限度値に近いとはいえ、プラセボ錠剤を使用した運転 3 の結果であっても、FDA が設けている遺伝毒性の限度値 1.5 $\mu$ g /日を満たしていることになる。

図 1 - プラセボ試験の結果

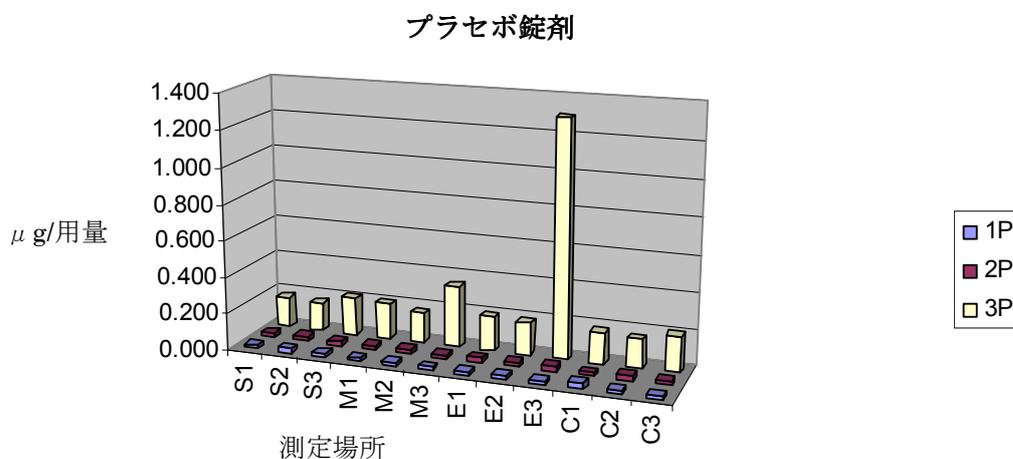
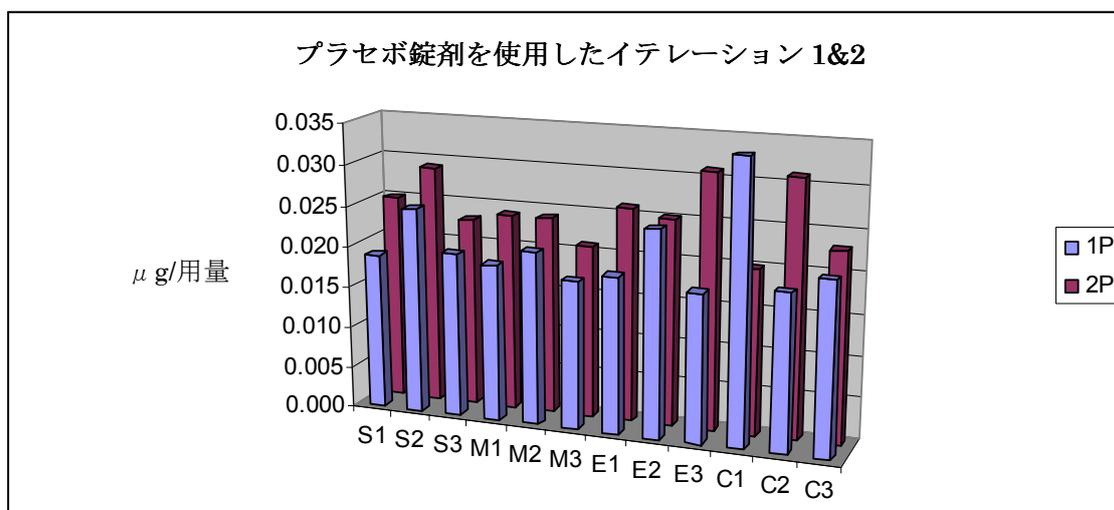


図 2 - プラセボ錠剤を使用したイテレーション 1 および 2 の結果

図 2 は、プラセボ錠剤を使用したイテレーション 1 および 2 の結果を表したもので、一貫性のある結果を示している。



プラセボ錠剤を使用した運転 1 および 2 では、結果がある一定の範囲内 (0.018 ~0.034 $\mu\text{g}/\text{錠}$ ) で安定していることがわかる。運転 3 では、状況が著しく悪化しており、外れ値も検出されている。

プラセボ錠剤を使用した運転 3 でこのように矛盾した結果が生じた原因は何だろうか？ 模擬錠剤とともに搬送したことによって汚染されたのだろうか？ しかし、外れ値を除いては安定した結果を示していることから、そのような可能性は極めて低いと考えられる。さらに、プラセボ錠剤を使用した運転 2 の錠剤は、運転 3 のものと同梱されていたものの、別に搬送された運転 1 の錠剤と整合性のある結果となった。すべてのサンプルは、ジップロック型の袋に詰められていた。研究所で別のサンプル錠剤一式についても分析を行ったところ、プラセボ錠剤を使用した運転 3 の錠剤でも外れ値を示すことはなく、他のサンプルと一致する結果であったことが確認された。これらのデータから、外れ値は、プラセボ錠剤を使用した運転 3 のある時点で、運転 1 および 2 と比較してより高レベルの汚染が生じた結果として現れたと説明することが最もふさわしいだろう。

製品は、投与単位に加工された後の方が交叉汚染の影響をより受けやすくなる。なぜなら、その後に汚染物質が混入しても、均一分散されることがないため、少量の汚染物質であっても、部分的に 1 日投与単位の製品に混入すれば、それだけで重大な交叉汚染となるからである。この場合、交叉汚染リスクを低く保つために、汚染物質が任意の 1 日投与単位の製品を汚染する限界値は、ADE 未満でなければならない。しかし、この段階より前であれば、混入後に均一分散されるため、1 バッチ中に汚染物質の混入が許容される量は、一日用量と ADE

を積算したものが限度値となる (300,000 (1日用量) × 1.5µg/日 = 0.45g)。

このことから、最終的な混合物質の搬送、打錠、コーティングおよび包装は、交叉汚染の影響を最も受けやすい操作であり、均一混合される前の工程はそれらの操作と比較すると、数倍も影響を受けにくいと言える。これは直感的には誤った考え方のように感じられるかもしれないが、事実である。

キャリーオーバーの増加の要因は何か？

1. 下表で示した作業室および機械設備用スペースの浮遊物濃度に起因する浮遊物の沈着か？
2. メカニカルトランスファーか？
3. クリティカルな製品接触面における残留物か？

### 浮遊物濃度

表 C は、5～9 時間という長時間のサンプリング結果に基づいたものである。

表 C - 浮遊物濃度結果

浮遊物濃度 µg/m <sup>3</sup> /時間								
	1S A Form	1S Gran Mill/B	1S Comp	1P	2S	2P	3S	3P
A 造粒	0.1600	0.6900		0.0060	0.6200	0.0180	0.1500	0.0041
B 造粒	0.0920	0.7500		0.0032	0.3300	0.0150	0.1500	0.0013
打錠			0.0023	0.0002	0.0072	0.0016	0.0086	0.0005
コーティング			0.0025	0.0003	0.0007	0.0007	0.0051	0.0002
一連の製造室群 内にある廊下	0.0005	0.0400	<0.0002	0.0002	0.0015	0.0005	0.0043	< 0.0002
外廊下	<0.0002	0.0035	0.0005	0.0005	0.0033	0.0006	0.0004	0.0004
機械設備用 スペース	28.0000	230.0000	0.0800	14.3000	100.0000	5.0000	41.0000	5.6000

1S A Form = スプリットバタフライバルブによる曝露という事象が発生した模擬薬を使用した初回運転の製剤設計時

1S Gran Mill/B = 流動層造粒機のベントが発生した模擬薬を使用した初回運転の造粒時

1S Comp = 模擬薬を使用した初回運転の打錠／コーティング時

1P = プラセボ錠剤を使用した初回運転、バックグラウンド、作業者に関するサンプルなし

2S = 模擬薬を使用した 2 回目の運転、作業者に関するサンプルなし

2P = プラセボ錠剤を使用した 2 回目の運転、作業者に関するサンプルなし

3S = 模擬薬を使用した 3 回目の運転、作業者に関するサンプルなし

3P = プラセボ錠剤を使用した 3 回目の運転、作業者に関するサンプルなし

#### 測定器の設置場所

造粒—室内の二つの隅におけるバックグラウンドサンプル

打錠—打錠機が作動しているバックグラウンド

コーティング—コーティング機が作動しているバックグラウンド

一連の製造室群内にある廊下—作業室との間に一重の扉、作業室に対しては室間差圧が設けられている

外廊下—一連の製造室群の外には GMP 管理廊下があり、二室のエアロックで保護されている

機械設備用スペース—模擬薬およびプラセボ錠剤を使用した運転を行っている最中に機械設備用スペースにてエリアサンプリングを行う

#### 図 3 —施設のレイアウト

二つの塵雲を引き起こす事象が発生したにもかかわらず、データからは作業室の値が低いことがわかる。機械設備用スペースは他と異なる値を示しているが、この原材料が再び戻ってプラセボ錠剤に混入することはなく、イテレーション 3 の結果からは、イテレーション 1 と比較しても機械設備用スペースの値が極めて低くなっていることがわかる。今回の場合、浮遊物濃度はキャリーオーバーに影響を与えないと結論づけることができる。

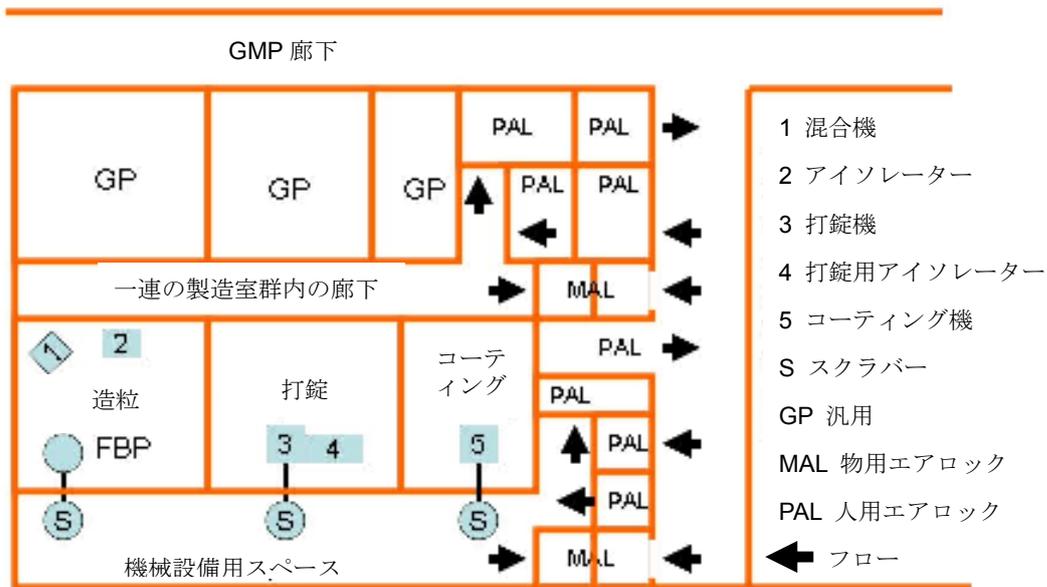
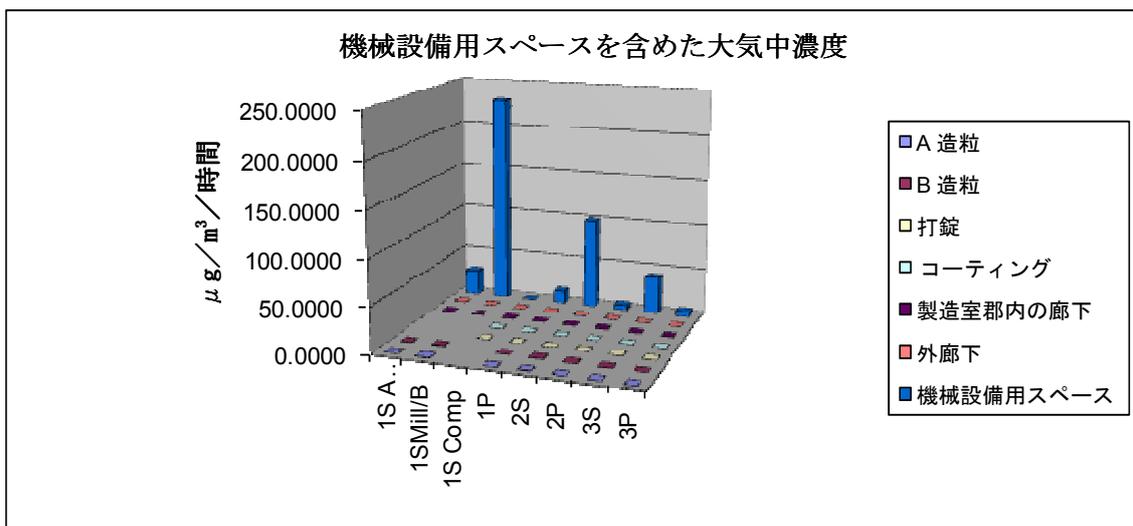


図 4 - 全室の大気中濃度測定

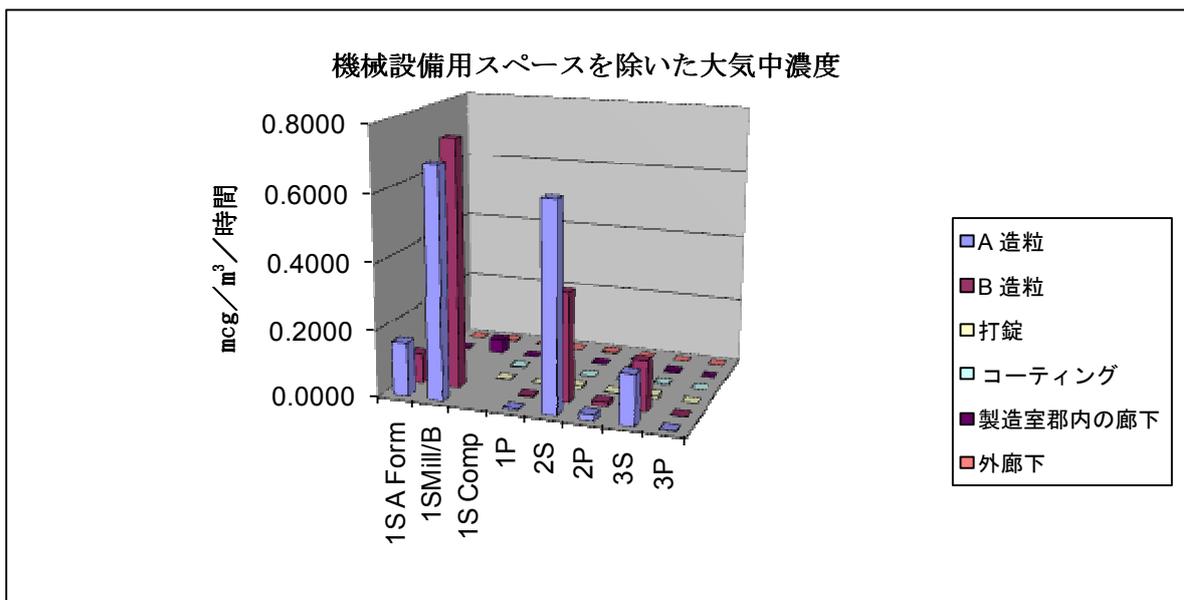
図 4 には、機械設備用スペースの結果も含まれるが、図からもわかるとおり、より低い濃度の非機械設備用スペースの結果と比べると大きく異なる。流動層造粒機、打錠機およびコーティング機のすべてがスクラバーによる集塵のため、機械設備用スペースの浮遊物濃度を知らることは興味深い。スクラバーは、(結果を見てもわかるように) 極めて粗末な集塵機であり、イテレーション 1 では、流動層造粒機が機械設備用スペースにベントを行った結果が示されている。



機械設備用スペースは、その他のエリアに対して陰圧となっており、MAL および PAL で保護されている。また、外部へのベントは HEPA フィルタを通して行われ、製造室と同等に構成されている。その他のエリアの結果は、機械設備用スペースの結果に比べ値が低く、影響が小さいことがわかる。機械設備用スペースの値は、流動層造粒機 (FBP) のベントによって非常に高くなっているが、打錠工程中に低い値へと下がっている。このことから、室内空調が大気中濃度を低下させ、適切に機能していることがわかる。値はイテレーションごとに下がっていった。機械設備用スペースの大気中濃度からは、湿式スクラブが微粒子の除去に効果的でないことが明らかとなった。FBP のスクラバーと比較した場合には、打錠機およびコーティング機のスクラバーのほうが効果的あるいは大幅に処理量が少ないと言える。

図 5 - 機械設備用スペースを除いた室内の大気中濃度

図 5 は、機械設備用スペースの値を除いた大気中濃度を示すグラフである。造粒工程の濃度は、他の結果と比較すると継続して極めて高いものの、徐々に改善している。これは、技術が改善した結果とも考えられるが、ページによって流動層造粒機の接続部に欠陥が「ある」ことが判明したと考えるほうがふさわしいだろう。

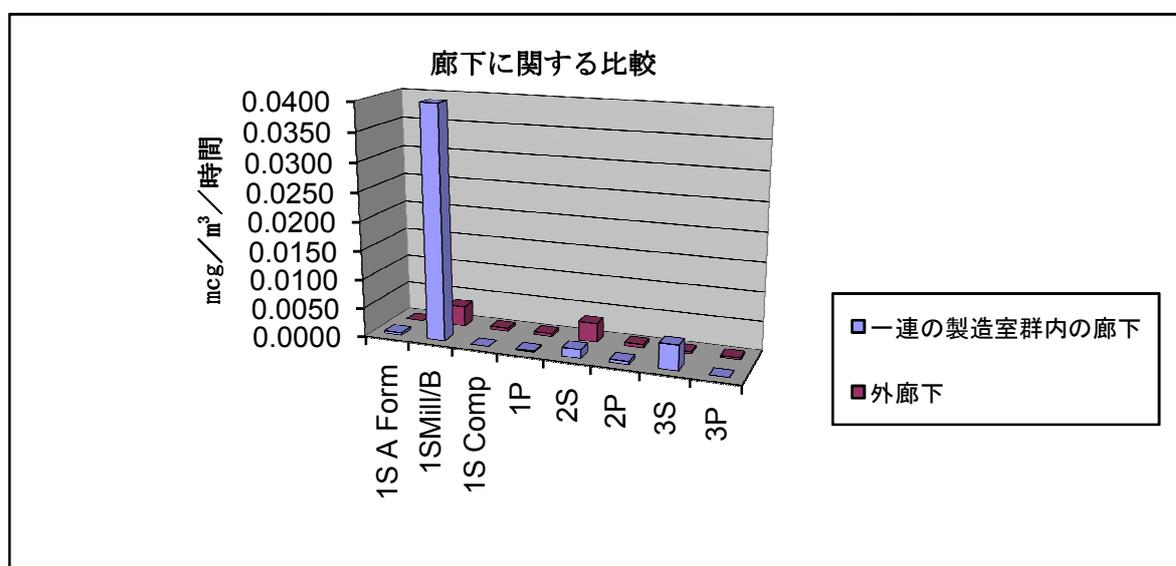


非機械設備用スペースの室内の大気中濃度は、以下の点において興味深い：

1. 作業室と一重の扉で仕切られている一連の製造室群内の廊下は、非常に効果的に機能していた。
2. 空調システムは空気を浄化し、イテレーションの間に浮遊物濃度を下げることができていた。
3. 造粒室の大気中濃度はイテレーション毎に下がり、プラセボ錠剤を使用した運転の最中は非常に低い値を示していることから、空調機の優れた浄化能力が認められた。
4. 一連の製造室群内の廊下と外廊下の結果には、一貫性が見られなかった。外廊下の大気中濃度は、一連の製造室群内の廊下と比較し、予想以上の高濃度であった。

造粒工程で室内の大気中濃度は高まったが、運転回数が増えるごとに従業員が操作に慣れ、濃度は減少していった。造粒工程で生じた事象によって共通廊下での測定値が高くなったが、これらの値は開放系操作を行った際に予想される値よりもはるかに低い。OEL が  $1\mu\text{g}/\text{m}^3/8$  時間に設定されている化合物に対しては、上記の値でも許容される。

図 6 一廊下における大気中濃度



一連の製造室群内の廊下は、模擬薬を使用した運転 1 (1S) で生じた問題以外では非常に効果的に機能しており、実際には、一連の製造室群の外部にある廊下よりも優れた効果を発揮している場合さえあった。これは理論に反しているものの、機械設備用スペースの大気が建物内を移動し、廊下に流れた

と考えられる。

最後の分析はスワブである。ここで注目するのが製品接触面の値である(PC)。錠剤のサンプルは、錠剤アイソレーター内で回収されており、ここで生じた汚染によって外れ値が測定された可能性が極めて高い(表Dを参照)。この場合、汚染の原因を解明するためにさらなる調査研究が必要となる。1つには、サンプル回収の際に、アイソレーター内およびグローブに付着していた原材料の残留が錠剤に移染するメカニカルトランスファーが生じたことが考えられる。データ点が一箇所だけでは、この仮説の証拠とするにはあまりにも情報が少なすぎるが、打錠機の製品接触面のスワブでは良好な結果が得られていることから、上記のような仮説が最も現実性が高いと考えられるだろう。さらなる調査を実施するためには、接触面を3つに分類することができる。

製品接触面 (PC)	製品接触面に対し、ハザード性に基づいて設定された限度値を優に下回る最善の洗浄が要求される。
製品準接触面 (PNC)	アイソレーターの壁面や床、特にグローブの表面。製品接触面の洗浄基準に準じた洗浄が要求される場合もある。
製品非接触面 (NPC)	作業室などの床、壁、天井といった表面。これらの表面については、目視による洗浄基準の設定があれば十分であると考えられる。

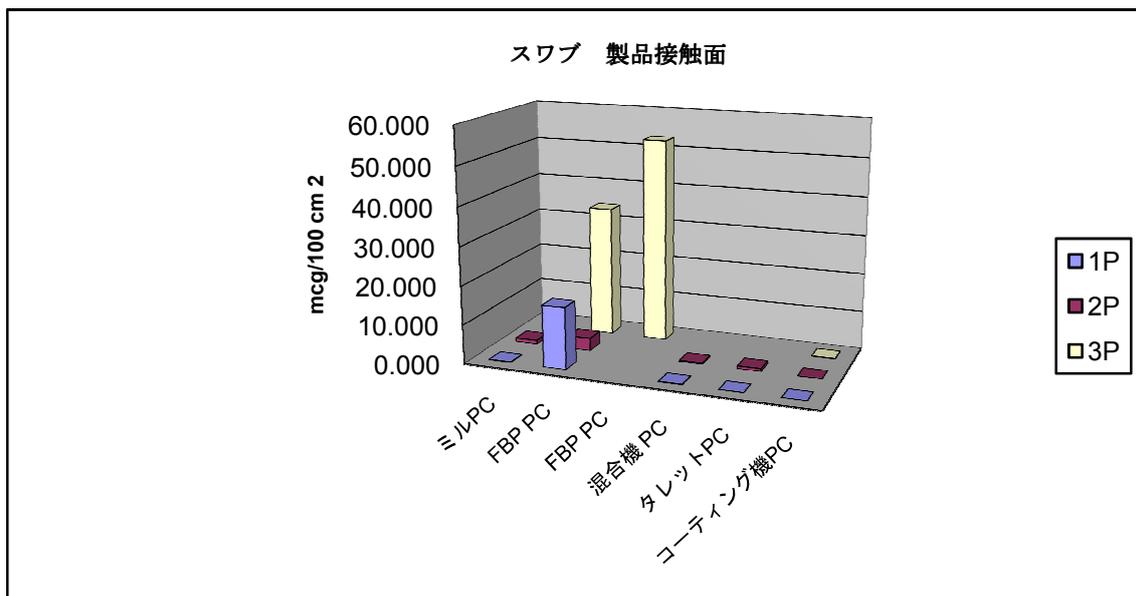
ここからも、先述のとおり、製品が剤形に成形された後のほうが交叉汚染のリスクが高くなることがわかる。

測定された値は、流動層造粒機および物用と人用のエアロックの値を除いては、特に問題のない値となった。

表 D ースワブ結果

スワブ 測定箇所	μg/100 cm <sup>2</sup>		
	1P	2P	3P
ミル製品接触面 (ミル PC)	0.150	1.000	
アイソレーター床	1.600	3.300	1.400
FBP 製品接触面 (FBP PC)	16.000	3.300	34.000
FBP 製品接触面 (FBP PC)			53.000
混合機製品接触面 (混合機 PC)	0.140	0.330	
造粒機床	14.000	1.300	5.100
打錠用アイソレーター 製品非接触面 (打錠用アイソレーター NPC)	0.130	32.000	3.600
タレット製品接触面 (タレット PC)	0.028	0.750	
コーティング機 製品接触面 (コーティング機 PC)	<0.010	0.011	0.130
MAL 1 床 (MAL F)	0.150	3.100	1.100
MAL 2 床 (MAL F)	0.340	3.300	2.800
PAL 1 退室床 (PAL OF)	0.340	19.000	
PAL 1 ベンチ (PAL B)	0.120	0.840	2.600
PAL 1 退室床 (PAL OF)	2.700		
PAL 2 入室床 (PAL IF)	0.036	0.320	0.130

図 7 ースワブ結果



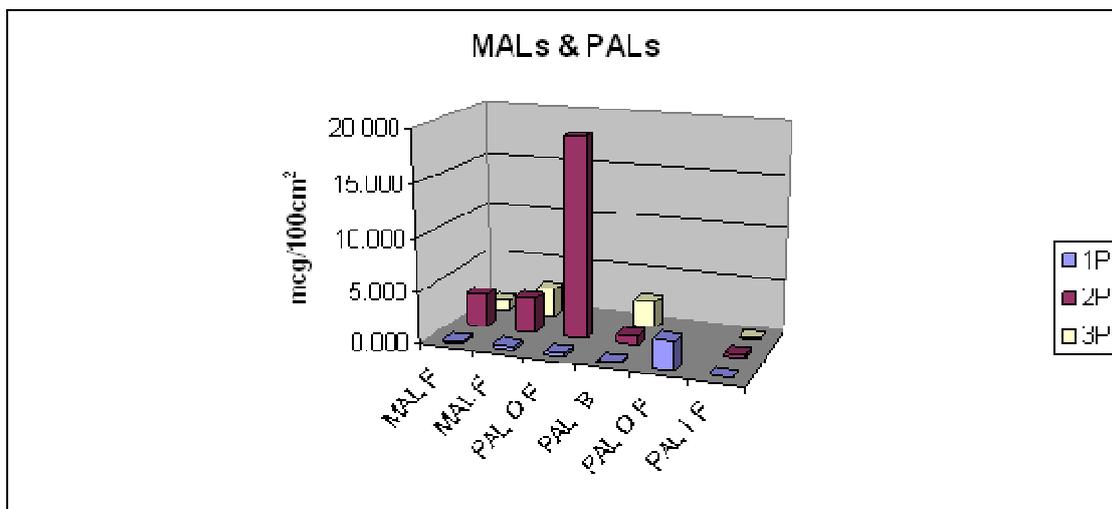
問題となるのは、流動層造粒機である。なぜなら、これは他とは比較にならないほど表面積が大きいからである。洗浄基準は、共用面積を考慮して算出するが、通常、V型混合機や流動層造粒機のように共用面積が大きいものほど、基準濃度は低く設定される。

この結果からは、プラセボ錠剤を使用した運転 3 において、スワブ値の著しい増加が見られる。すべてのデータは、直前の模擬薬を使用したバッチの洗浄が終了した時点で取得された。現在の理論で考えれば、FBP のガasketの不備によって生じた事象の影響で、浮遊物濃度が最も高いプラセボ錠剤を使用した運転 1 の結果が最悪となるはずである。しかし、運転 1 と比較し、プラセボ錠剤を使用した運転 2 は優れた結果を示しており、運転 3 においては運転 1 よりも悪い結果を示した。スワブサンプルの採取を行っていた認定産業衛生士 (CIH) は、採取を行っている最中に目視によって汚染が確認できるエリアを発見したため、追加でスワブサンプルを採取した。運転 3 のスワブ値は、FBP の製品接触面において著しく増加した。

このスワブに関する問題の原因と、それを通常の cGMP に基づいたオペレーションの最中に検出できるかどうかは重要な問題である。最終的には、洗浄が正しく行われているかが大きな問題となる。また、多くの場合において、浮遊物の沈着やメカニカルトランスファーは実際の原因ではなく、どちらかというように単に混乱を招くものであるように見受けられる。

次に、打錠用アイソレーターの値に着目する。錠剤は、コーティング時を除いて、この打錠用アイソレーターで回収された。コーティング機の結果が徐々に悪化していることに注目する。プラセボ錠剤を使用した 3 回目の運転における E3 の外れ値 (表 B 参照) の出現は、洗浄が十分でないという問題ならびに検査の不備によって、著しく汚染された打錠用のアイソレーターで収集されたことが原因と考えるのが妥当だろう。アイソレーターには照明が設置されておらず、目視によって清浄度を確認することは困難であった。

図 8 -各イテレーションのスワブ結果-エアロック



物用および人用エアロックで生じた事象は、作業室で発生した事象のパターンと一致しておらず、エアロックの試験結果のランダム性を示している。試験が行われたエアロックは、入退室を分けている二室エアロックである。高価かつ複雑なエアロックは、オペレータの技術によっては無駄になってしまうことがあるというのは留意すべき基本原則である。

物用エアロックのデータから、イテレーション 2 で問題が発生していることがわかる。人用エアロックについても、プラセボ錠剤を使用した運転 2 で同様の結果が見られるが、ベンチの測定結果からは、それほど汚染されていない状況を保っていることがわかる。

この場合においても、錠剤を回収する際に使用された打錠用アイソレーターを除いては、製品非接触面からキャリアオーバーが発生したことを示す証拠はない。

## 結論および教訓

実施された試験運転は、実際に起こり得るワースト・ケースを想定したものである。今回の試験運転で測定された値を低減するための改善点やコントロールはあるだろうか？

1. 洗浄、スワブおよび目視検査に関する許容限度値を設定し、その機能を監視する。ADE に基づいたハザードベースの計算方法を用いる。
2. 今回選定された模擬薬およびプロセス機器は、すべてワースト・ケース

を想定している。考慮すべき重要な点は、「共用面積」対「処理される物質の体積」の比である。この共用面積率が大きいほど、リンスやスワブ試験の限度値は低くなる。今回の場合は、流動層造粒機の共用面積が他と比較して最も大きい。

3. 流動層造粒機の汚染経路について調査を行う。給気および排気ダクトは、間違いなく汚染されているが、洗浄することができない。見えないから軽視してよいというものではない。
4. 流動層造粒機は屋上にベントされる。爆発放散を行う際の機械設備用スペースへの排出は不適切である。適切なバルブを設けた耐圧 12bar の流動層を使用するほうがはるかに好ましい。
5. 流動層造粒機のスクラバーは集塵機に交換し、機械設備用スペースを清浄に保つ。
6. 異常に関する検証が行われたことを保証するため、分析はケースバイケースで実施することが必要である。
7. MAL および PAL の運転、手順および使用後の拭き取りを改善する。複雑な MAL や PAL が必ずしも良い、もしくは必要というわけではない。
8. 決して機器の補助としてスプリットバタフライバルブを使用しない。
9. 接続時の位置ずれを是正するためのコンペンセーターは必須である。
10. 容器は、手動による位置合わせよりも正確な接続が可能で、容器を支えられるよう、ドッキングステーションに設置されているほうが好ましい。
11. 不測の事態を予測する。
12. 浮遊物濃度と交叉汚染に相関関係はなかった。

結果からは、測定可能なレベルの交叉汚染が生じていることがわかった。しかし、測定可能だからといってそれが許容されるわけではない。ワースト・ケースでの交叉汚染は、 $1.3\mu\text{g}$ /用量であった。これは、1 グラムの 100 万分の 1 の量である。ADE が 10 マイクログラムだと仮定すると、患者に対するリスクは許容できないものであると考えられるか？この結果における真の問題は、測定結果に一貫性がないということである。