

固形製剤工場における薬塵封じ込め技術

Particulate Containment Technology for Oral Solid Dosage Forms

田中 明雄 Akio Tanaka

白丸 信彦 Nobuhiko Shiromaru

増田 洋人 Hiroto Masuda

長谷川 悟 Satoru Hasegawa

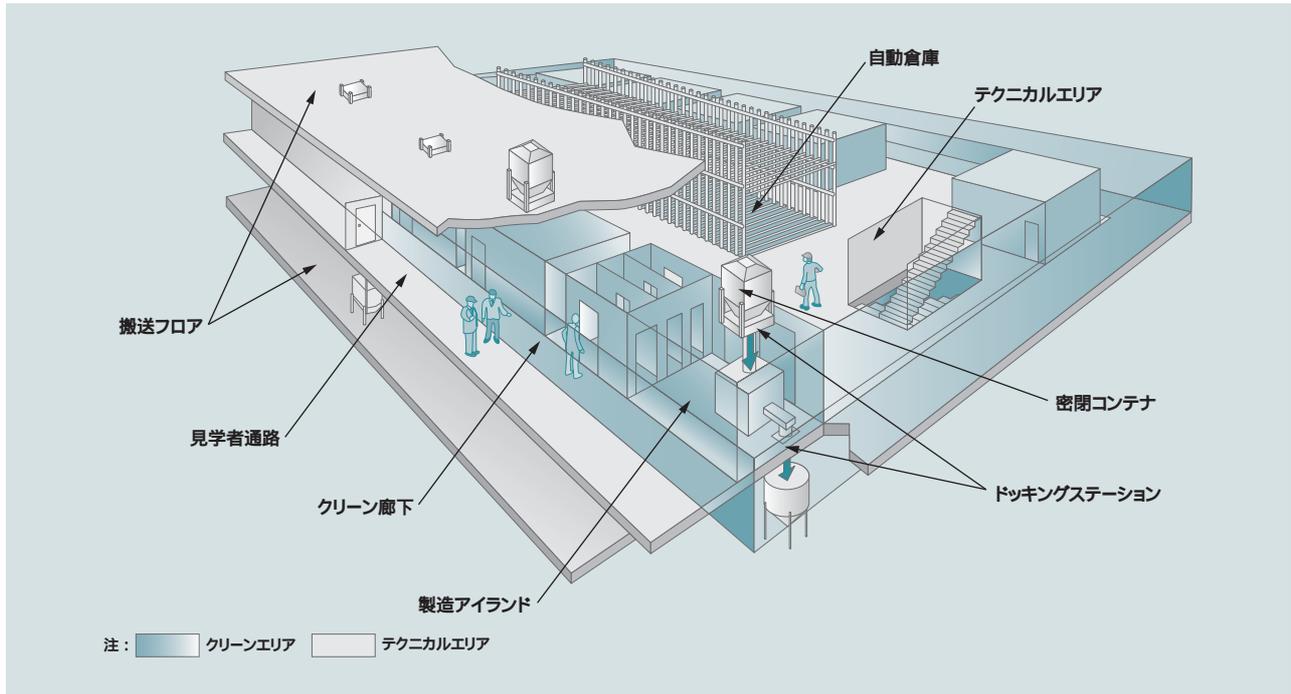


図1 ロエストコンセプトによる固形製剤工場のイメージ

個々の製造プロセスをアイランドと呼ぶ独立した製造室に収め、製造装置への薬剤の搬入、搬出は製造フロアの上下階に設けた密閉コンテナ、およびドッキングステーションによって重力搬送で行う。

これからの固形製剤工場は、低コスト化、クロスコンタミネーション防止、高品質な薬剤製造、さらには工場従事者の薬害防止を図った生産システムや搬送システムが求められている。

これらの要求に応えるものとして、ロエストコンセプトに基づく固形製剤工場がある。株式会社日立プラントテクノロジーは、このコンセプトを参考に新たな固形製剤工場を建設した。ロエストコンセプトではコンテナを自動搬送、密閉搬送することによって、省人化と薬塵(じん)の発生を抑制している。また、アイランド方式と呼ぶ独自のレイアウトによってフレキシブルな生産システム、クロスコンタミネーションの防止、さらにはクリーンルーム容積を低減している。また、このコンセプトのキーとなるドッキングステーションは、高い封じ込め性能を有し、クロスコンタミネーションと従事者の薬害を防止できることを確認した。今後もデータの積み重ねによって、より理想に近い固形製剤工場の建設に貢献していく。

1.はじめに

医薬品業界は、新薬開発費の増大や薬価引き下げに伴う低コスト化、高薬理活性医薬品増加への対応、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)の合意に基づいたガイドラインに対応した品質向上、工場従事者の薬害防止など、そのニーズが大きく変化している。このため、近年の固形製剤工場は、低コスト化の観点から、自動化・省人化、さらには空調コストの低減や製造品目が変更しても短期間に改造が行えるフレキシブルな工場であること、また、品質リスクと従事者の薬害防止の観点からは、クロスコンタミネーションを防止した密閉性の高い生産システムや搬送システムが求められている。

ここでは、これらのニーズに応えるロエストコンセプトの概要、キーとなる高密閉式ドッキングステーションの封じ込め性能、およびロエストコンセプトを参考に設計した最新鋭の固形製剤工場の建設事例について述べる(図1参照)。

2. 次世代型固形製剤工場/ロエストコンセプト

2.1 概要

株式会社日立プラントテクノロジー(当時、日立プラント建設株式会社)では、W.J.ロエスト博士(エルベコ社社長)の提唱する「ロエストコンセプト」を採用した製剤工場が次世代工場として最適であると判断し、2001年に技術ライセンス契約を結んだ。ロエストコンセプトによる固形製剤工場ではコンテナを自動搬送、密閉搬送することによって、省人化と薬塵(じん)の発生を抑制している。また、アイランド方式と呼ぶ独自のレイアウトによってフレキシブルな生産システム、クロスコンタミネーションの防止、さらにはクリーンルームの容積を低減している。

2.2 特徴

工場設備の機能とロエストコンセプト工場の断面模式図を図2に示す。工場設備の機能は、固定部と変動部に分類される。固定部とは、製造品目にかかわらず必要な建屋、倉庫、ユーティリティなどである。変動部は、製造品目ごとに必要な秤(ひょう)量、乾燥・造粒、打錠装置などを1台に収めたアイランドと呼ばれる製造室(ワンルームワンマシン)のことである。以下に、ロエストコンセプト工場の主な特徴を述べる¹⁾。

2.2.1 アイランドシステム

アイランド化によって、変動部はディスプレイな設備と考え、製造品目が変更するたびにスクラップアンドビルドでき、従来の製造ラインに比べて製造品目の変更や多品種少量生産のニーズにフレキシブルな対応ができる。

2.2.2 重力落下搬送システム

原料や中間製品を重力落下で移動させている。これによる

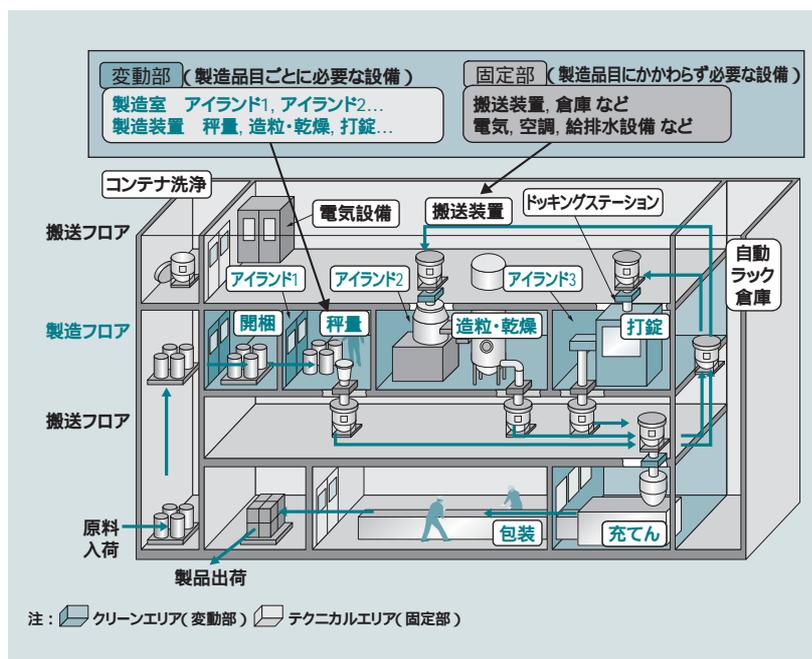


図2 工場設備の機能とロエストコンセプト工場の断面模式図
アイランド方式により、変動部分をフレキシブルに変更できる。

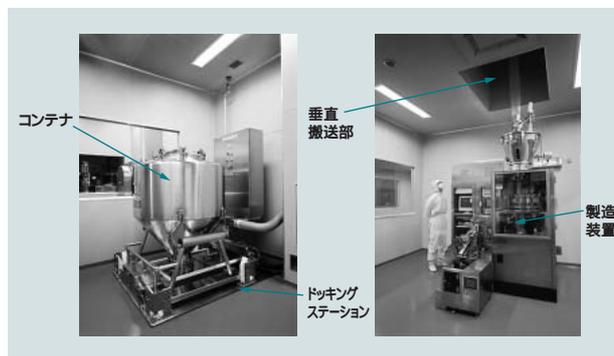


図3 原料供給口(ドッキングステーション)と製造装置(打錠装置)
コンテナの薬剤を密閉状態で落下させる。

故障の発生や空気輸送、リフトなどによる搬送動力をなくすことによって省エネルギーが図れる。

2.2.3 人・物の動線分離

クロスコンタミネーションの防止と作業の効率化を図るために、直接薬品製造にかかわるオペレータ、メンテナンス要員、見学者の三つの動線を分離し、それぞれ独立した更衣室を経由するので交差することはない。

2.2.4 ドッキングステーション

供給ステーションなどに使用されるドッキングステーションは、ロエストコンセプトのキーコンポーネントである。その適用例を図3に示す。コンテナ内の薬剤はドッキングステーションを経て製造室打錠工程に高い封じ込め性能の下、重力落下で搬送される。

3. 薬塵封じ込め技術

3.1 高密閉式ドッキングステーション

ロエストコンセプトのクローズド搬送システムを実現するためには、高い密閉性を有するドッキングステーションが必須となる。ドッキングステーションの外観を図4に示す。ドッキング部はHEPA(High Efficiency Particulate Air)フィルタで清浄化した空気を供給できるエアボックスになっており、コンテナが接近するとセンサが検知し、ボックス上部のスライディングカバーが開く。コンテナをさらに降下させ、コンテナ下部のスライドゲートとシュート上部のスライドゲートを重ね合わせる。エアボックスとコンテナの間のパッキンを膨張させてエアボックスを密閉した後、2枚のスライドゲートを同時に引き抜き、シュートを上昇させてコンテナの下部に密着させる。そして、コンテナスライドゲート上部のパタフライバルブを開放し、薬剤をコンテナから製造装

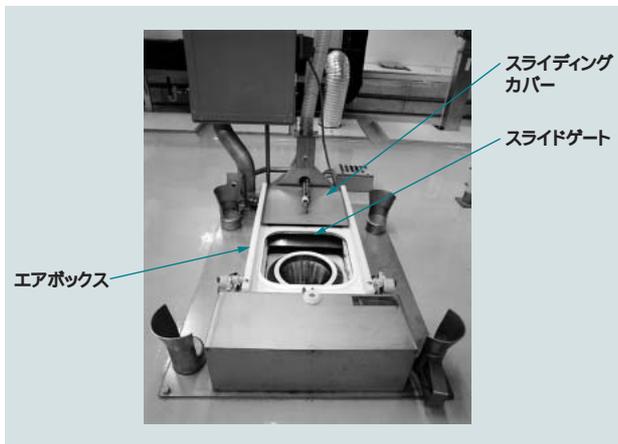


図4 ドッキングステーションの外観
 コンテナに接続される供給ステーションの外観を示す。

置に重力落下させる。コンテナはダブルバリア構造とエアボックスによって高度に密閉化されている²⁾。

3.2 ドッキングステーションの封じ込め性能の評価

3.2.1 試験方法

ドッキングステーションの封じ込め性能をSMEPAC (Standardized Measurement for Equipment Particle Airborne Concentration) の手法に基づいて測定、評価した³⁾。SMEPACはISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering) のワーキンググループが医薬品製造装置の密閉性を評価するための手法として標準化したものである。模擬試験試料は、SMEPACで推奨しているラクトースの粉体 (粒径63 μm以下が98% を用いた。ドッキングステーションを介してコンテナから打錠室へ移送し、このときのラクトースの飛散量を測定した。サンプリング箇所を図5に、エアサンプラーの仕様を表1にそれぞれ示す。ラクトースの定量は高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出器を用い、定量下限は4 ng/フィルタとした。なお、パーティクル濃度をパーティクルカウンタによって同時に測定した。

3.2.2 試験結果

ドッキング操作による薬塵濃度の測定結果を図6に示す。薬塵濃度の測定値は4か所のデータを範囲で示した。試料を打錠室へ移送しない条件 (ブランク) での薬塵濃度は約70 ~ 180 ng/m³である。また、試料を打錠室へ移送する通常操作条件での薬塵濃度は約50 ~ 130 ng/m³である。ブランクの薬塵濃度の方が移送操作時より高い結果を得た。これは密閉コンテナ外面に付着していた微量のラクトースが飛散した影響などが考えられる。ドッキング操作による試料移送時の薬塵濃度は、ブランクを考慮せず、そのまま採用しても、最大で約130 ng/m³となる。これは、メルク社のケミカルハザード基準のカテゴリー4 (劇毒性) のECL (Exposure Control Limit) 1 μg/m³以下を十分に達成しており、高い封じ込め設備であるアイソ

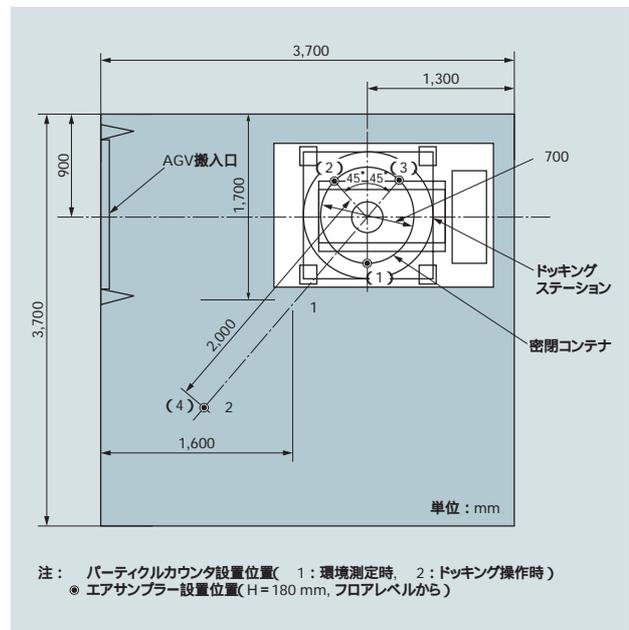


図5 ドッキングステーションの設置レイアウトとサンプリング箇所
 SMEPACに記載のサンプリング個所にエアサンプラーを4か所設置した。

表1 エアサンプラーの仕様

SMEPACで推奨のエアサンプラーとサンプリング条件とした。

項目	内容
型式	IOMサンプラー-225-70A (SKC社製)
サンプリング流量	2 L/min
サンプリングメディア	25 mmフィルタGF/F (Whatman社製)

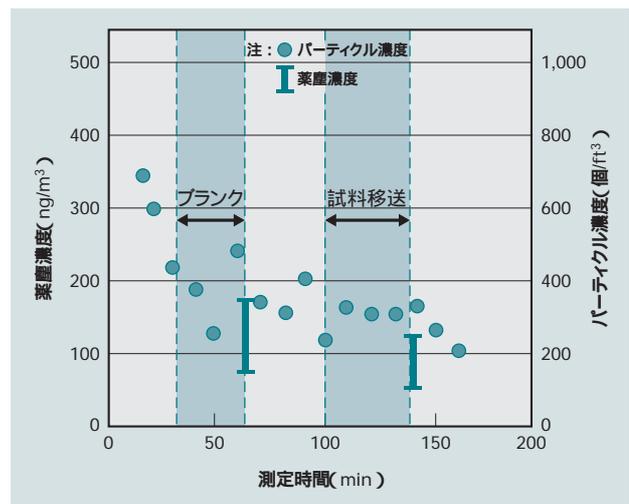


図6 ドッキングステーションの封じ込め性能の評価
 十分な封じ込め性能を確認することができた。薬塵飛散濃度はブランクを考慮しなくてもカテゴリー4のECLを満足した。

レータと同等の封じ込め性能があることを確認した。さらに、2回の評価試験を実施したが、ほぼ同様の結果を得た。

4. 新固形製剤工場の概要と特長

興和株式会社名古屋工場に前述のドッキングステーションを導入し、ロエストコンセプトを参考に新たな固形製剤工場を

建設した⁴⁾。建築面積2,388 m²、延べ床面積約8,524 m²、鉄筋コンクリート造(地上4階,地下1階)で、錠剤は日量1,000万錠、カプセル剤は日量100万カプセルを同時に一貫生産できる。この工場は、製造フロアの3階にアイランド方式を取り入れている(図7参照)。製造室の改造と増設が容易であり、生産を止めることのない工事も可能である。また、この工場は以下の項目を実現している。

- (1) 最新鋭ドッキングステーションの導入による接続作業の無人化,自動搬送
- (2) 製造要員とメンテナンス要員の動線の完全分離
- (3) 廊下の陽圧管理による製造室への薬塵封じ込めと交差汚染防止
- (4) 中間製品と包材の自動倉庫を個別に設けるとともに、密閉コンテナ容器と無人搬送車によって物流の完全自動化
- (5) 重力落下多用による搬送効率の向上
- (6) 清浄度クラス10万のクリーンルーム面積を従来の $\frac{1}{2}$ に低減
- (7) きめ細かな省エネルギーを実現する個別空調管理システム

5. おわりに

ここでは、次世代固形製剤工場ロエストコンセプトの概要、封じ込め技術のキーとなるドッキングステーション、および、これらを導入した新固形製剤工場の事例について述べた。

株式会社日立プラントテクノロジーは、製造室をワンルームワンマシンにするアイランド方式が、次世代工場のソリューションの一つと考え、日本特有のGMPのきめ細かさに応えながら、

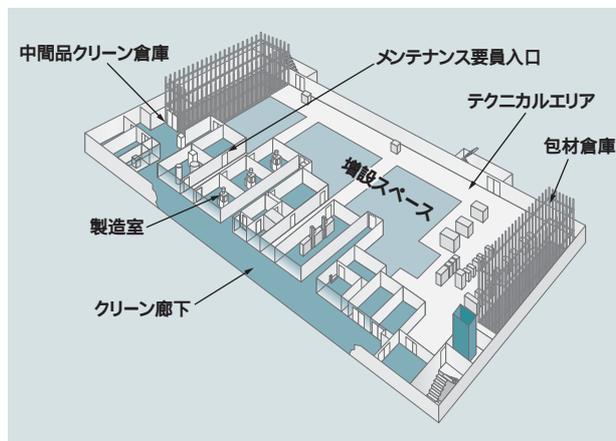


図7 製造フロア3階レイアウト(斜視図)
1ライン相当の設備を最大4ラインに増設できるスペースを確保している。

医薬品業界のニーズに合った形にアレンジしてきている。これからも、データの積み重ねによって、より理想に近い固形製剤工場の建設に貢献していく。

この稿を作成するにあたっては、興和株式会社名古屋工場に多大なご協力をいただいた。誌上を借り、あらためて関係各位に感謝の意を表する次第である。

参考文献

- 1) 長谷川, 外: 次世代型医薬品製造システム「ロエストコンセプト」, クリーンテクノロジー, Vol.12, No.7, pp.29~31(2002.7)
- 2) 福島, 外: 固形製剤用密閉型製造設備, 製剤機械研究会誌, Vol.15, No.2, pp.68~72(2006)
- 3) H.Masuda, et al.: Containment Performance of a New Docking Station, Pharmaceutical Engineering, pp.42~52(2006.7-8)
- 4) 福島, 外: 薬剤封じ込めと製造コストの低減を志向した固形製剤工場, 製剤機械技術研究会誌, Vol.13, No.4, pp.30~35(2004)

執筆者紹介



田中 明雄
1974年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社, 松戸研究所 プラント・電力システム部 所属
現在, 産業プラントシステム関連の開発に従事



白丸 信彦
1982年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社, 松戸研究所 プラント・電力システム部 所属
現在, 産業プラントシステム関連の開発に従事



増田 洋人
1992年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社, 松戸研究所 プラント・電力システム部 所属
現在, 産業プラントシステム関連の開発に従事



長谷川 悟
1983年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社, 医薬・食品プラント事業部 医薬プラント第二部 所属
現在, 医薬・製剤プラントの技術・工事の取りまとめに従事