

第31回工場見学会 大洋薬品工業(株) 高山工場見学記

Plant Tour Report : Taiyo Pharmaceutical Industry Takayama Plant

フロイント産業(株) 化成品本部
Chemicals Division FREUND CORPORATION

吉村 啓治
Keiji YOSHIMURA



大洋薬品工業(株) 高山工場全景

1. はじめに

高木実行委員の開会の辞で始まり、中奥省三技術開発部長の総合司会で進行された。村田和之取締役工場長から会社概要並びに工場紹介の説明がされた。まず、トピックスとしては、優れた収益性や他社と異なる独自性のある企業価値が認められ、第4回ポーター賞を受賞した。製薬会社では武田薬品株式会社に次いで2社目の受賞とのこと。



村田取締役より工場概要説明

2. ポーター賞の審査基準

ポーター賞の審査基準は一次審査と二次審査に分かれておりそれぞれ厳しい審査基準がもうけられている。

第一次審査・審査基準

- (1) 各業界において優れた収益性を維持していること
- (2) 各業界において他社とは異なる独自性のある価値を提供していること
- (3) 戦略に一貫性があること
- (4) 戦略を支えるイノベーションが存在すること

第二次審査・審査基準

- (5) 資本の効率的な利用
- (6) 独自のバリューチェーン
- (7) トレードオフ
- (8) 活動間のフィット

3. 工場概要【2005. 12月現在】

高山工場は高山市の高台にあり、北アルプスの山々が遠望できる風光明媚な場所にある。

延床面積：86,811.73㎡（26,307坪）【建設途中の北工場含む】

敷地面積：105,607.63㎡（32,002坪）

従業員数：489名（パート、派遣社員、嘱託社員含む）

〈内 訳〉 製造部門：349名
 生産管理部門：49名
 品質保証部門：58名
 技術開発部門：33名

製造品目数：約670品目（受託生産品目含む）

製造可能剤形：錠剤、カプセル剤、細顆粒剤、注射剤、液剤、軟膏・クリーム剤

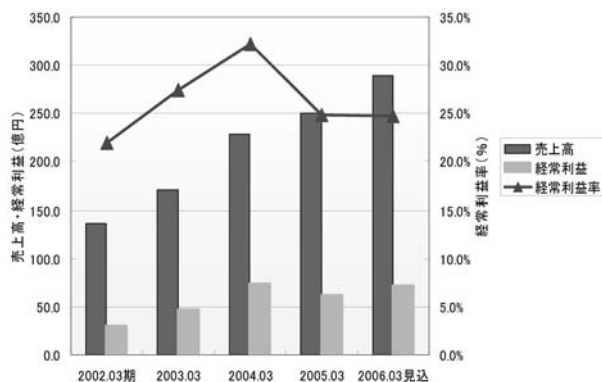


図1 業績の推移

4. 業績の推移

業績においては、売上高及び利益については順調に延びてきており2002年から2006年見込みについて図1に示す。

5. 剤形別受託状況（平成18年1月現在）

剤形別受託状況については平成18年1月現在注射剤関係の受託会社27社で約50%を占めている。

区分	受託会社数	品目数
注射剤	27社	126品目
経口剤	24社	47品目
外用剤	9社	17品目
計	51社	190品目

6. 高山工場に来社された人数

高山工場に来社された人数は今まで、延べ約609社から1398名が訪問されており、充実した見学者通路が有り、多くの方々への宣伝活動もいきとどいている。

7. 工場遠景による概要説明

本棟、第二固形剤棟、第二注射棟、生産技術センター、品質管理棟、抗生物質総合棟、ユニット式工場、配送センターからなる国内有数の医薬品工場となっている。さらに固形剤専用の北工場を建設中である（2007年4月完成予定）。工場全体の遠景は下記の通りである。



高山工場全景

8. 高山工場で製造する製剤

高山工場で製造している製剤は無菌製剤、固形製剤、半固形製剤、溶液製剤等ほぼ全域に渡っている。その為に作業組替がスムーズにできるユニット式工場となっている。

■無菌製剤（注射剤）

小容量注射液 大容量注射液 凍結乾燥剤 注射用粉末剤 乳化型注射液
プレフィルドシリンジ製剤（ガラス、プラスチックシリンジ 1 ml～100ml）

■固形製剤

粉粒剤（散剤、細・顆粒剤）
内服用錠剤（素錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、速崩錠、ニ層錠）
腔用錠剤（トローチ）
カプセル錠（硬カプセル、硬カプセル 液充填）

■半固形製剤

外用成型剤（坐剤）
外用剤（軟膏剤、クリーム剤）

■溶液製剤

内、外用剤（液剤＝スティック液分包可、シロップ剤、ローション剤）

■セフェム系・ペネム系抗生物質製剤

固形製剤（素錠、コーティング錠）
無菌製剤（溶液注射液、注射用粉末剤、凍結乾燥剤）

■ユニット式工場

生産空間と技術を提供する新しい形のアウトソーシング

9. 北工場 新規固形剤工場の概要

新規固形製剤工場（北工場）の建設が開始されている。この新工場は2007年4月生産に向け建設が進められている。

大成エンジニアリング設計・大成建設施工

投資額 100億円

製造キャパ：年間40億錠（将来60億錠まで対応可能）

ロットサイズ：600kg



北工場完成予定外観

○設備概要（初期予定台数）

造粒機	2台
混合機	1台
打錠機	2台
コーティング機	1台
検査機	2台
PTP包装機	2台

10. プレフィルドシリンジの品質保証とバリデーション

伊佐治好孝技術開発部課長から下記の項目で講演して頂いた。

- (1) プレフィルドシリンジの有用性と市場動向
- (2) プレフィルドシリンジの製造ラインの構成
- (3) 製造工程の管理とバリデーション
- (4) 製品品質の留意点
- (5) 今後の展望について

11. 工場見学

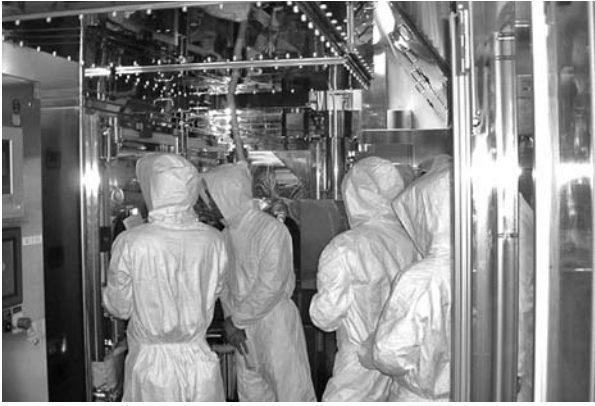
工場見学は8班に分かれ固形製剤棟と無菌製剤棟を見学した。見学者はタイベック製つなぎ服を上から更衣し、クラス10万の通路から大量製造ラインの



固形製剤棟 その1



固形製剤棟 その2



無菌製剤棟 その1



無菌製剤棟 その2

顆粒製造ライン、細粒製造ライン、微粒子コーティングライン、充填室、包装室、コンテナやタンク洗浄室などを見学した。

同社の固形製剤は大量、中量、少量のラインを組み合わせすることで多様なユーザーニーズに対応し

ているということだ。

無菌製剤棟にも同じタイベックつなぎで入室でき、クラス10万の工室内から設備された数多くの大型アイソレーターを介して、アンプル熔閉工程や凍結乾燥製剤用バイアルの充填工程を覗き込むことが出来た。

さらに、全長90mにおよぶプレフィルドシリンジ製剤の充填～包装までの一貫工程は圧巻であった。同社のポリシーであるアイソレーターを活用した無菌製剤設備設計は、人からの汚染を防止できる製造ラインであることが確認でき見学者からは驚きの声が上がった。

12. 謝辞

当会愛知会長より謝辞があり、創立15周年記念で出版された技術用語辞典を贈呈して終了した。



愛知副会長より用語辞典の贈呈



大洋薬品工業(株) 集合写真

プレフィルドシリンジの 品質保証とバリデーション

大洋薬品工業株式会社
技術開発部
伊佐治好孝

大洋薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジの 品質保証とバリデーション

目次

- 1 プレフィルドシリンジの有用性と市場動向
- 2 プレフィルドシリンジの製造ラインの構成
- 3 製造工程の管理とバリデーション
- 4 製品品質の留意点
- 5 今後の展望

大洋薬品工業株式会社

1 プレフィルドシリンジの 有用性と市場動向

大洋薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジの有用性

医療過誤の防止

シリンジ本体に薬剤名が表示されており、投薬過誤を防止します。

無菌性の確保・異物混入の防止

アンプルカットやバイアル刺通によるガラス片・ゴム片等の異物混入、細菌汚染を防止します。

簡便性・迅速性

注射筒への吸引・移し替え操作を要さず、簡単・安全に短時間で注射準備が可能です。

経済性

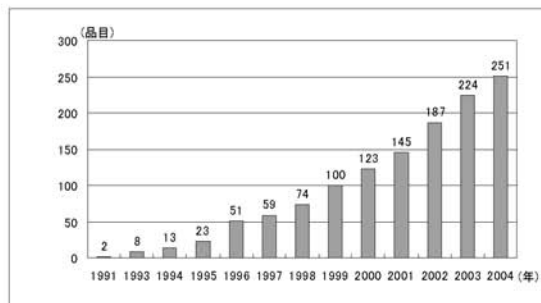
アンプル製剤使用においては、注射筒は実費(持ち出し)になります。

製剤特性に伴う有用性

◆粘稠な製剤での吸引操作の労力を軽減

大洋薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジ国内上市品目数 (規格別)推移



出典: 情報誌「プレフィルドシリンジ・キット」

大洋薬品工業株式会社

2 プレフィルドシリンジ製造ラインの構成

大洋薬品における プレフィルドシリンジの製造設備設置状況

- 1995年 滅菌済みシリンジの充填ライン
- 1996年 アイソレーターを用いた半自動シリンジ充填機
- 2002年 高粘度シリンジ充填機
- 2003年 アイソレーターを用いたシリンジ充填・包装1号ライン
- 2004年 2液シリンジ充填ライン
- 2004年 アイソレーターを用いたシリンジ充填・包装2号ライン

大洋薬品工業株式会社

滅菌済みシリンジの充填ライン



設置年 1995年
 充填打栓部
 クリーンルーム設置
 対象 1-5mLシリンジ
 能力 3,000本/時

大洋薬品工業株式会社

滅菌済みシリンジの充填ライン

<ラインの特徴>

- 滅菌済みシリンジを使用
- スリーブ打栓方式
- 1~5mLシリンジ対応
- ブリスター包装までの一貫ライン

大洋薬品工業株式会社

アイソレーターを用いた シリンジ充填・包装ライン2号機



設置年 2004年
 充填打栓部
 アイソレーター
 対象 5-20mLシリンジ
 能力 5-10mL
 9,000本/時
 20mL
 6,000本/時

大洋薬品工業株式会社

シリンジ充填・包装ライン2号機

<ラインの特徴>

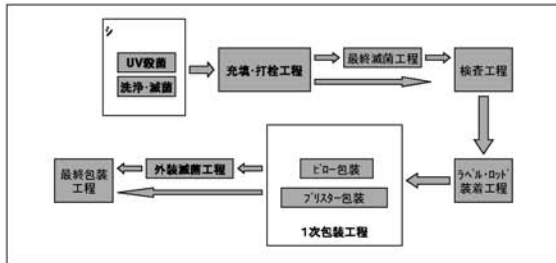
- 洗浄(WFI)滅菌方式
- 一貫製造(充填~検査~ピロー~最終包装)
- アイソレーター内での充填、密封
- CIP/SIP方式にて充填ラインを管理
- 5~20mLシリンジサイズに対応
- 能力 9,000本(最大)/時
- 減圧打栓方式を採用
- ピロー包装品のVHP連続滅菌が可能

大洋薬品工業株式会社

3 製造工程の管理とバリデーション

大洋薬品工業株式会社

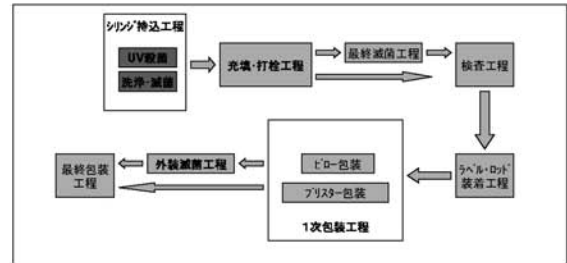
プレフィルドシリンジ製造の単位工程



大塚薬品工業株式会社

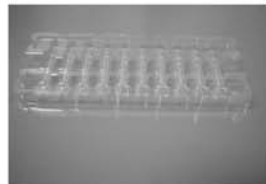
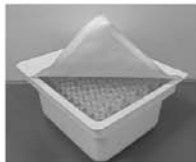
プレフィルドシリンジ製造の単位工程

(1) シリンジ持ち込み工程



大塚薬品工業株式会社

シリンジの供給形態



(2) 未滅菌シリンジトレイ

(1) 洗浄・滅菌済みシリンジケース(外装滅菌済み)

大塚薬品工業株式会社

シリンジ持込工程の管理とバリデーション

＜無菌エリアへの持込方法＞

(1) 洗浄・滅菌済みシリンジ

→ ケース外装の滅菌

＜手法：照射（UV、放射線等）滅菌、
VHP（過酸化水素ガス）滅菌＞

(2) 未洗浄・未滅菌シリンジ

→ 洗浄・滅菌＜手法：オートクレーブ・乾熱滅菌＞

大塚薬品工業株式会社

(1) 洗浄滅菌済みシリンジのケース外装滅菌

＜UVによる滅菌方式＞

滅菌トンネル方式による滅菌済みシリンジケースの
外装滅菌（上下左右4方向からのUV照射）



大塚薬品工業株式会社

UV照射工程の滅菌バリデーション

＜バリデーション項目＞

	種類	判定基準
BI	黒麹カビ (<i>A. Niger</i>) *1	3Log以上の死滅能力
CI	UV照射量により色調 変化	440 mW・sec/cm ² 以上 (死滅効果がランプ寿命末期に60% に低下しても264mW・sec/cm ² 以上 (*2)を保証できる照射量)

*1 一般に紫外線に対して最も抵抗力が高いことが知られている

*2 黒麹カビを3Log以上死滅するために必要な照射量

<洗浄工程のバリデーションの手法>

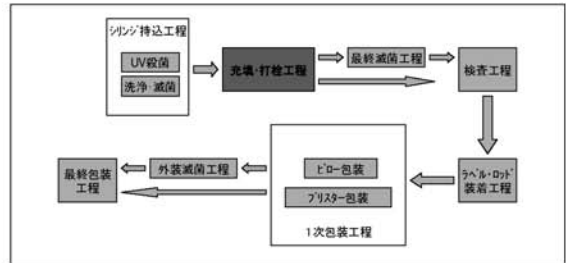
- ・食紅による洗浄性の確認
- ・異物チャレンジによる洗浄性能の確認
(プラスチック片、紙片、繊維、毛髪)
- ・不溶性微粒子の確認
- ・エンドキシンの確認



食紅による検証作業

プレフィルドシリンジ製造の単位工程

(2) 充填・打栓工程



大塚薬品工業株式会社

充填・打栓工程の管理とバリデーション

<充填・打栓工程について>

充填方式
ポンプ方式、タイムプレッシャー等

打栓方式
スリーブ打栓、減圧打栓

※「打栓」は、プレフィルドシリンジの製造において特徴的な工程である。



スリーブ打栓と減圧打栓の比較

項目	スリーブ打栓	減圧打栓
設備構造	シンプル	複雑
ガasket仕様への制約	メネット仕様には不向き	仕様への制約なし
作業性	調整に技術が必要	調整が容易
打栓位置	任意に変更可能 一定以上のヘッドスペース必要	任意に変更可能
窒素置換	可能	可能(高置換)

大塚薬品工業株式会社

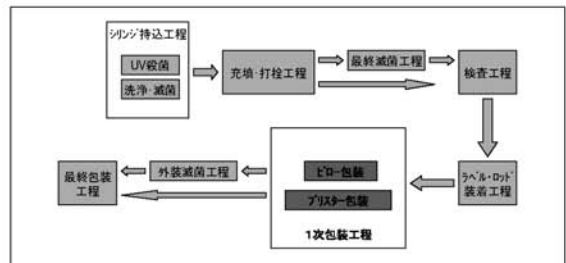
<充填・打栓工程のバリデーション>

- ・充填精度(±1%以内)
- ・打栓精度(±1mm以内)
- ・窒素置換率(90%以上)
- ・MFT(5,000本×3回、陽性0本)
- ・充填ラインCIP(洗浄水量、食紅、実薬の残留)
- ・充填ラインSIP(温度分布、BI)

大塚薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジ製造の単位工程

(3) 1次包装工程



大塚薬品工業株式会社

1次包装工程

<1次包装の形態>

・ピロー包装

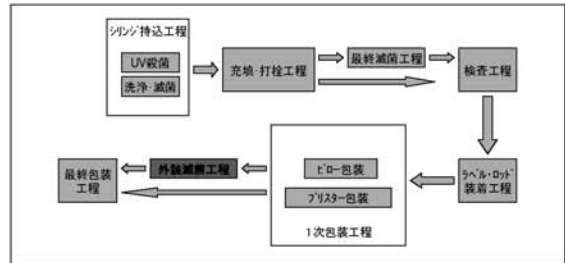


・ブリストア包装



大塚薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジ製造の単位工程 (4)外装滅菌工程



大塚薬品工業株式会社

外装滅菌工程の管理とバリデーション

<外装滅菌の目的>

手術室で一次包装を開封し使用する製品では、
1次包装内の無菌性の求めがある。

<外装滅菌の方法>

項目	オートクレーブ滅菌	VHP(過酸化水素ガス)滅菌
包装形態	滅菌紙を使用した容器	滅菌紙を使用した容器
管理項目	温度、時間	VHP濃度、時間
特徴	熱に弱い製剤では採用不可	熱に不安定な製剤でも採用可能

大塚薬品工業株式会社

外装滅菌工程の管理とバリデーション

<VHP滅菌のバリデーション項目と結果>

滅菌条件	バリデーション項目	基準	結果
滅菌サイクル70分(滅菌20分)	CI確認	変色有り	変化有り
	BI確認	陰性	陰性
	ピロー内残留	1ppm以下**	検出限界以下
	シリンジ内容液浸透	検出限界以下	検出限界以下

**過酸化水素の残留確認

測定方法: キンシレノールオレンジ発色法
基準 : 1ppm以下(ACGIHによる)

大塚薬品工業株式会社

4 製品品質の留意点

大塚薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジの部材に関する 設計上の留意点

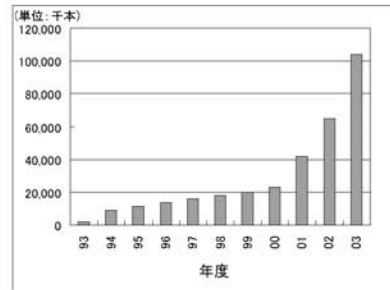
部材	項目	内容
シリンジ	先端部	傾斜(公的基準)、強度、多種の針・三方活栓との装着性(液漏れ無し)
	胴部	成型精度(滑らかさ)、強度、シリコンの品質(シリコン油基準)
	フランジ	形状、強度、操作性
	色	透明性
ルアーロック	材質	日局プラスチック製医薬品容器試験、日局ガラス容器試験法、滅菌済み注射器基準、熱サイクル試験
	形状	多種の針との装着性(液漏れ無し)、耐回転
トップキャップ	材質	強度、耐変形
	形状	日局輸液用ゴム栓試験、薬剤との適正
ガasket	材質	日局輸液用ゴム栓試験、薬剤との適正
	形状	外れにくさ、取り外しのし易さ、気密性
フランジャー	材質	日局輸液用ゴム栓試験、薬剤との適正
	形状	撓動性、気密性、ロッド装着部の緩み防止、検査時の泡切れ性
組み立て品	材質	強度、耐変形
	形状	ガasket装着部の緩み防止、耐振動性
	密封性、強度	落下強度、加圧、引っ張り・減圧、消毒アルコールへの浸漬
	撓動性	シリコン量、撓動性の経時変化(直後~プラトーに達する時期)
	寸法・形状	自動注入器への適合性
産業性	分別破棄性	
使用性	医療機関での使用性全般	

大塚薬品工業株式会社

5 今後の展望

大洋薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジの市場動向

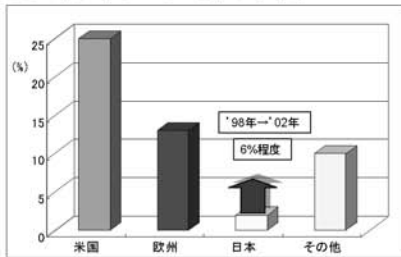


(IMSデータより)

大洋薬品工業株式会社

プレフィルドシリンジ化率

日本におけるプレフィルドシリンジの市場はここ数年で急拡大しておりますが、米国、欧州と比較すると遅れており、今後もさらに拡大するものと思われます。



出典: 海国健康・プレフィルドシリンジ

大洋薬品工業株式会社

大洋薬品の今後の展開

- シリンジの内製
プレフィルドシリンジの総合的な品質管理とコスト低減を目的として、自社でのシリンジ製造(プラスチック及びガラス)も展開する。
- プレフィルドシリンジ製造ラインの増強
2006年9月には、シリンジ充填包装3号ライン(7設備目)を設置し、製造能力を増強する。

大洋薬品工業株式会社

ご静聴ありがとうございました

