

教育研修会に参加して

第16期 固形製剤教育研修会 第8回 固形製剤工場の設計とエンジニアリング及び グループによるワークショップ

後藤 仰 ダイト株式会社 研究開発本部 製剤研究室

はじめに

固形製剤教育研修会は、第8回10日間にわたり薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装および工場設計など固形製剤の製造技術と品質に関わる事項を研修する講座であり、座学だけでなく実習や見学を盛り込んだ構成になっているため、受講者の理解が進みやすいプログラムとなっている。

今回は最終回にあたる第8回が2日間にわたり開催された。本稿はその内容について報告する。

概要

テーマ：固形製剤工場の設計とエンジニアリング

〈初日〉

開催日：2017年11月9日(木)

場 所：郡山ビューホテル

内 容：講義「固形製剤工場の設計の留意点」
グループによるワークショップ

講 師 大成建設株式会社

天野 貴司 先生

〈2日目〉

開催日：2017年11月10日(金)

場 所：ニプロファーマ株式会社

鏡石工場第二固形剤棟

内 容：工場見学

第8回では、初日に工場の設計時に注意する点やGMP要件などについて講義やワークショップを通して理解を深め、2日目に実際の運用例を視察するため工場を見学した。

講義

2部構成となっており前半の部では、工場の建設において必要となる事柄や、工場の変遷、設計のプロセスなどについて説明がなされ、後半の部では求められる

GMP要件とその対応例などについて説明がなされた。

工場を建設する動機は、増産対応のための増築や老朽化した工場のリニューアルなど様々だが、新たに建設を決める際に特に重要となるのがコンセプト作りである。建設する工場の目的により必要となる構成要素を洗い出す必要がある。これらの条件を整理する際に、

① 経営資源的切り口としてモノ(建物、機械、製品など)やヒト(従業員、外来者)に関する事項、

② 工場機能的切り口として製造・物流・R&D・防災機能などに関する事項、

といった非常に広範な分野をカバーする必要があるため、新工場の建設プロジェクトにはなるべく多くの部署を巻き込んでディスカッションを十分に重ね、コンセンサスを得てコンセプトなどを形作って行くことが大事である。

医薬品工場の変遷については、70年代のGMP対応から始まり、部分的な自動化などの省力化、80年代のFA化(自動化)やMES(製造実行システム)の導入、90年代の各工程を空気輸送でつなぐパールチェーン方式、00年代のスタッカークレーンによる3次元フロービンシステム、10年代の高薬理活性対応など製剤ニーズの多様化に合わせた設計へと経過を辿ってきた。そして、その先に訪れる20年代はAIやIoT



グループ討議



グループ討議

を設計に取り入れた工場が現れるなど、大変革の時代になるとされており、IoT化に対応できない工場は陳腐化すると騒がれている。

設計のプロセスについては、フィジビリティスタディ・基本計画→基本設計→施工の順に行われる。まず、フィジビリティスタディ・基本計画のところではコンセプトを立案し、生産する品目や数量、製造スケジュール、採算性などを検討し設備計画やレイアウトなどを決定する。その後に基本設計のところでは、自動化のレベルや物流能力、機器能力などを検討し、詳細レイアウトや設計図を決定し、施工される。また、機械室が工場全体の2割程度を占有することは、設計する際予め念頭に置くべきである。

後半の部では、求められるGMP要件として防虫や交叉汚染の防止などが挙げられ、それらの対応例について説明された。例えば、交叉汚染の防止に関しては、クラスが変わる部分には前室を設け、扉にはインターロックを設けたり、粉体が多く舞う部屋については20回/hなどの高い換気回数を設定する。その一方で、工場のランニングコストの約9割が空調にかかるとの説明があった。冬場の加湿のために使う蒸気用のボイラーの重油使用量などは負担が大きく、部品保管室などあまり換気を必要としない部屋は6回/h程度に抑えた方が良いとのアドバイスがあった。他に、包装エリアにおいては同じ部屋に幾つもの品目が同時に包装される場合には、異種混入を防止するためパーティションで区切る必要があるとのことであった。

グループによるワークショップ

こちらも2部構成となっており、前半の部ではグループの7名で工場建設プロジェクトを担ったと想定して改善すべき点をまとめ互いに発表し、後半の部では架空の製剤工場の平面図を題材に、求められるGMP要件などを踏まえ改善すべき点を前半と同グループでまとめて発表した。グループ内で議論が円滑に進



グループ発表

むようにするため、各グループ1名はエンジニアの方が配置されていた。また、発表の際は他グループや講師からの質問を受け、最後に講師から講評を頂いた。

まず、前半の部では各自工場で抱えている問題点を列挙し、その問題点をグループで共有化して10個にまとめた。その後、その改善策についてもまとめ、全体で発表した。我々のグループで多く出た改善すべき点としては、人員や作業スペースの不足、5Sの不徹底などが挙げられた。全体で多く上がった意見としては、防虫対策不足や動線が悪いこと等が挙げられていた。防虫対策として特に意識した方が良い3点は、工場建設時に天井裏に光が漏れないように対策すること、扉が害虫の侵入の障壁となるため扉の数を増やすこと、排水周りに水が長時間溜まらないように工夫をすることである。他に、荷捌き室に包材燻蒸室を設け夜間に薬剤を噴霧するシステムの紹介があった。医薬品工場における害虫として有名なチャタテムシは、主にカビなどを餌とし約3週間で卵が孵化するが、卵の時は普通の薬剤では効果がないので、複数回に分けて殺虫するか、卵にも効果のある特殊な薬剤を使用する必要があるとのことであった。また、シンプルな動線の工場とするには、設計時に倉庫担当や製剤担当など様々な部署の人を交え、入念に原料資材や中間製品の量をシミュレーションして、それらの保管場所も含めて計画しておけば、廊下などに物が溢れず、整理・整頓の徹底にも繋がる。

後半の部では、全てのグループで共通の平面図(3F建て)が配布され、GMP要件の観点から問題点を議論した。その後、求められるGMP要件と改善案をまとめ、設計図に修正を加えて全体で発表した。発表資料を準備するまでのアプローチはグループによって様々で、我々のグループでは全員で問題点を洗い出し、その後改善案を考えるグループと設計図を修正するグループに分かれて発表資料をまとめた。回答例と比較すると幾つか見落としした箇所があり、例えば更衣

室に脱衣室と着衣室があれば、着衣室の空調グレードは清浄度の高い側に合わせる必要があった。また、関係ない人が作業室を動線として通ることのないように修正する必要があった。

工場見学

講義で学んだGMPに対応した最新設備を有するニプロファーマ株式会社の鏡石工場第二固形剤棟を見学した。ニプロファーマ株式会社は国内の医薬品受託製造実績数No.1で91社と取引があり、東南アジアに海外展開も行っている。今回見学する鏡石工場だけで600名弱の従業員がおり、会社全体では2,300名弱にも及ぶ大企業である。鏡石工場には、固形剤2棟、軟膏剤1棟、高薬理活性1棟があり、固形剤棟における経口剤の製造能力は年間80億錠にも及ぶ。2011年の東日本大震災の際には建屋は無事であったが、建屋内部の機械・装置は損害を受け、修復に半年を要した。

見学した第二固形剤棟は7F建てで、7Fに機械室、5Fに製粒室、3Fに打錠・コーティング室、1Fに包装室があり、2・4・6Fは見学通路となっていて、そ



ニプロファーマ株式会社 会社概要説明

れぞれ1つ下の階の製造室を見下ろせるようになっていた。包装室にはGMP対応のためにラインとラインの間をパーテーションで区切っていた。また、モノとヒトの動線を分けるためフローベンスシステムを導入しており、工程終了ごとに一度7Fに送り保管している。また、フローベンスシステムにより混合工程ではフローベンスと混合するため洗浄が不要となり切り替え時間が短縮されたり、MESと組み合わせることで夜間に中間製品の入ったフローベンスを生産予定の作業室に移動させ、当日バーコードで再度確認して使用するなどにより取り違えの防止や作業時間の短縮に繋がっている。その他として、品質管理部門は4Fに隣接され、HPLCやUHPLCを多数保有し、震災時にHPLCが全て倒れて被害を被った教訓から、地震で装置が倒壊しないように補強されていた。

おわりに

今回のテーマは、恐らく私を含め参加者の多くがあまり馴染みのないテーマであり理解し難いのではないかと心配したが、講師の分かりやすい講義だけでなくワークショップのように自発的に考える形式が取り入れられたため理解しやすいものとなった。2日目に行われた工場見学では、初日に学んだ工場の設計について実際の工場の運用例を視察でき、さらに本テーマの理解が進んだ。また、本テーマに限らずこれまで第7回までに学んできたテーマについても工場見学で触れることができ、本研修の締め括りとして充実した構成であった。今後、新規工場の建設プロジェクトに加わる機会が訪れた際は、今回研修で学んだことを活かして関わっていきたいと思う。



第8回 ニプロファーマ株式会社での集合写真

末筆になりますが、ご多忙の中第8回の講義ならびにワークショップの機会をご用意下さいました大成建設株式会社の皆様、工場見学の機会を与えて下さいましたニプロファーマ株式会社鏡石工場の皆様には厚く御礼申し上げます。また、半年に渡り固形製剤教育研

修会を主催頂きました製剤機械技術学会の皆様、各研修会の講義、実習においてご指導頂きました講師や各メーカーの皆様、ならびに共に学んだ受講生の皆様にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

Q&A コーナー

— 品質管理に関するもの —

Q : 2.19

OOT と OOS という言葉を聞きますが、どう違うのでしょうか

A : OOS は Out-of-Specification (result) (規格外試験結果)、OOT は Out-of-trend (result) (傾向外試験結果) の略です。

OOS は試験結果が規格範囲外になった場合をいいます。OOT は試験結果が規格外にはなりません、それまでに得られている試験結果の傾向から外れていることを意味します。どちらの場合も試験結果の逸脱となります¹⁾。

OOS となる試験結果が発生した場合の調査手順について FDA からはガイダンスが出されています²⁾。

このガイダンスの中では、OOT についても同様

に扱うことが有用であるとされています。

- 1) Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations (September 2006)
- 2) Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (October 2006)

学会ホームページ Q&A コーナーより