

教育研修会に参加して

第19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

榊原 史起 日揮株式会社 システム機械部

【はじめに】

全8回にわたる第19期固形製剤教育研修会において、今年度は初のWEB開催の中でこれまでに薬物の物性評価、粉碎工程、混合工程、造粒工程、打錠工程、コーティング工程、医薬品包装など固形製剤のハードとソフト双方の基礎から応用までを各研修回にて学んできた。

本稿では、第8回目「固形製剤工場の設計とエンジニアリング」について、リモート環境の中で実施された講義及びグループワークの概要を紹介する。

【日程・プログラム】

開催日：2021年11月19日（金）

テーマ：固形製剤工場の設計とエンジニアリング

会場：ZoomによるWEB開催

内容：固形製剤工場の設計の留意点（GMP要件と具体的な計画）に関する講義及びグループワーク

講師：大成建設株式会社
磯部 正和 先生

【第8回固形製剤教育研修会 概要】

これまで7回にわたり医薬品製造における各製剤機械の基礎から応用までを学んできた。第8回では、これまでの集大成として各製剤機械を使用して実際に医薬品製造を行う固形製剤工場を設計する際の注意点、重要なポイント、設計手法や考え方について講義およびグループワークが実施された。固形製剤では無菌製剤と異なりどこまでの対応が必要なのかレギュレーションが明確に規定されておらず、また、想定されるリスクに対する考え方も人によって様々であり、そのような中でどのようなステップを経て固形製剤工場の設計が進められているのかをグループワークを通して実体験を交えながら学ぶことができた。

【講義：固形製剤工場の設計の留意点】

大成建設株式会社 磯部 正和 先生より、第7回までに学んできた各製造フローの簡単なおさらい、工場内でのマテリアルハンドリング手法および、固形製剤工場の設計におけるGMP要件と具体的な計画について「建屋及び設備の計画」と「製造エリアの計画」という2つの切り口から講義が行われた。

講義で説明を受けたマテリアルハンドリング手法、GMP要件と具体的な対応例を一部紹介する。

○原料供給方式及びマテリアルハンドリング手法

固形製剤工場での原料供給方式には、大きく分けてリフター方式（カンガルー方式）と垂直方式（フロービン方式・スタッカークレーン方式）がある。リフター方式では、機器配置の自由度が高く大部屋での生産からワンルーム・ワンマシンの生産まで幅広く対応が可能であることや、将来の機器変更が比較的容易であるといった特徴があげられる。垂直方式では、搬送エリアと生産エリアの分離によるクロスコンタミネーション防止や、製品切替、将来拡張に対するフレキシビリティ向上、生産エリアの最小化による建築/空調設備のコスト低減といった特徴があげられる。工場のコンセプトや製品の品目数・生産量に応じて最適な方式を選択することが重要である。

この他にも、第7回までの研修会では取り上げられていない各製造工程でのマテリアルハンドリング手法に関する説明や、工場全体のマテリアルハンドリング方式として製造室の背面側にスタッカークレーンを設置して人員通路とモノ搬送用通路の完全分離を行う3次元フロービンシステムが紹介された。

○建屋及び設備の計画について

空調システム計画としては、クリーン度を確保するために吹き出し口にHEPAフィルタを設置し、グレー

ド規定に応じた換気回数を確保するために CAV を設置して必要風量を確保する必要がある。また、適切な温湿度管理を行うために、ターミナルヒータによる部屋毎の温度制御を行い、環境モニタリングにより温湿度の計測・記録を行う必要がある。作業室からの飛散防止対策としては、部屋毎に室圧を決めて気流方向を定めることで粉体を取り扱う部屋からクリーン廊下へ粉体が飛散しないようにする対策が挙げられる。しかし、固形製剤工場における空調システムはランニングコストの大部分を占めており、必要性が高い部屋はオールフレッシュ、その他はリターンとするなどクリーンエリアの条件設定においては各部屋の用途に応じて関係者間で議論を重ねて条件を設定する必要がある。

建築計画としては、天井・壁には化粧ケイカル板、目地には防カビタイプのシリコンシーリング材、扉はセミエアタイト仕様の扉、床はエポキシ樹脂系の塗床がクリーンルームの内装仕上げ材として選定されることが多い。洗浄対象の部屋ではアスファルト防水が施される。部屋のコーナー部には清掃性をよくするために R 巾木が使用され、窓枠には埃だまりができないようにテーパー処理が施される。制御盤については、天面の清掃性を考慮して壁埋め込み型とするか天井部まで仕舞板が設置される。

防虫対策としては、製造エリアの周囲に防虫 1 次区画、防虫 2 次区画を設けて、その区画では上部のスラブまで壁を立ち上げ、貫通部はシーリングによる確実な気密処理を行うことで製造エリアへの外部からの虫の侵入を防止するといった対策が挙げられる。

○製造エリア計画

製造エリアに要求される GMP 要件に対して、具体的にどのような対策を行っているのか講義いただいた。その一例を紹介する。

PIC/S GMP の「交差汚染は例えば以下のような適切な技術的又は組織上の手段により防止されること、適切なエアロック及び排気の提供」という要求に対して、差圧を確保するために清浄度区分が変わる必要な箇所にエアロック等を配置することが挙げられる。また、「高活性粉体を取り扱う交叉汚染の特別なリスクを伴う製品が加工処理される区域内での保護衣の着用」という要求に対して、製造・包装エリアへの入室には、各エリア専用の更衣を行うレイアウト／運用とする対応が挙げられる。これらの対応は各室平面図や人動線図により実際に対応がなされているかを確認する。

【グループワーク：固形製剤工場建設における URS 作成・レビュー】

1 班当たり 7 ～ 8 名の班を 7 グループ作りグループワークを行った。グループワークでは、以下の点を各自が意識して行うことを磯部先生から指示があり実施した。

① 研究、製造、機械メーカー、エンジなど各視点から色々な考え方があることを理解して、今後の業務の幅をひろげるきっかけを得る。

② WEB でのコミュニケーションは難しいが、発言を多くして自分の考えや体験を多くの人に伝える。

冒頭に 10 分間程度の自己紹介タイムがあり、各位 1 分間程度の自己紹介を実施した。班の構成メンバーとしては、製薬部で普段から固形製剤の製造業務を担当されている方、ジェネリック医薬品の製剤設計を担当されている方、工務部として設備導入の検討を担当されている方、研究開発部に所属し工場設計にはあまりなじみがない方、製剤機器メーカーで業務されている方など、会社や日々の担当業務におけるバックグラウンドが全く異なるメンバーが集まる中でグループワークを実施した。

○グループワーク 1

同じ製造工程でレイアウトが異なる 2 つの工場を比較して、各レイアウトの特徴からその工場での運用方法（品目数や生産量、生産方式、ロットスケールの大きさなど）をグループ内で意見交換をしてまとめ、その結果を代表グループが発表した。

混合室であればコンテナの搬送方法による違い（手動／自動）や、後末添加室の有無による違いが挙げられ、ロットスケールの大きさや複数バッチ生産といった運用の違いが推察された。同じグループ内でも異なるバックグラウンドをもつ人が集まることにより自分では考えもしなかった意見や着眼点を互いに共有することができた。

○グループワーク 2

工場のレイアウトを設計する立場や使用する立場となり、打錠室 A ～ C のどのレイアウトを採用するか、採用理由や運用イメージを含めて決定し、その結果を代表グループが発表した。私が参加していたグループでは、少量多品目生産というコンセプトをベースとして打錠室 B を採用した。採用理由としては、意見交換の結果下記が挙げられた。

・人の接触が一番少なくコンタミリスクが小さい

- ・粉体供給時の品質のばらつきが少ない
- ・自動搬送かつ階段を上る必要がないため作業時間が短い
- ・人手ではなく自動搬送のため安全である

グループ発表ではグループ毎に採用するレイアウトが異なっていて、設計者目線、作業者目線、管理者目線といった様々な角度からの意見がだされた。グループ発表後には、磯部先生より各レイアウトでのメリット・デメリットの説明があり、レイアウトの決定には工場のコンセプトが大きく影響すること、またコンセプト決定の重要性を改めて実感した。

○グループワーク 3、4

グループワーク 3 では、造粒室の設計を行うにあたりどのような部屋にしたいかグループ内でコンセプトをまとめる作業を実施した。運用するための条件（品種数、生産量、洗浄のしやすさ、安全性など）をグループ内で設定して、その条件を満足するための対策について意見を出し合った。

グループワーク 4 では、グループワーク 3 にてまとめた条件および対策をもとに、レイアウトの修正案をグループ毎に作成し発表した。ある班の修正案では変更点を URS のように箇条書きでシンプルにまとめら

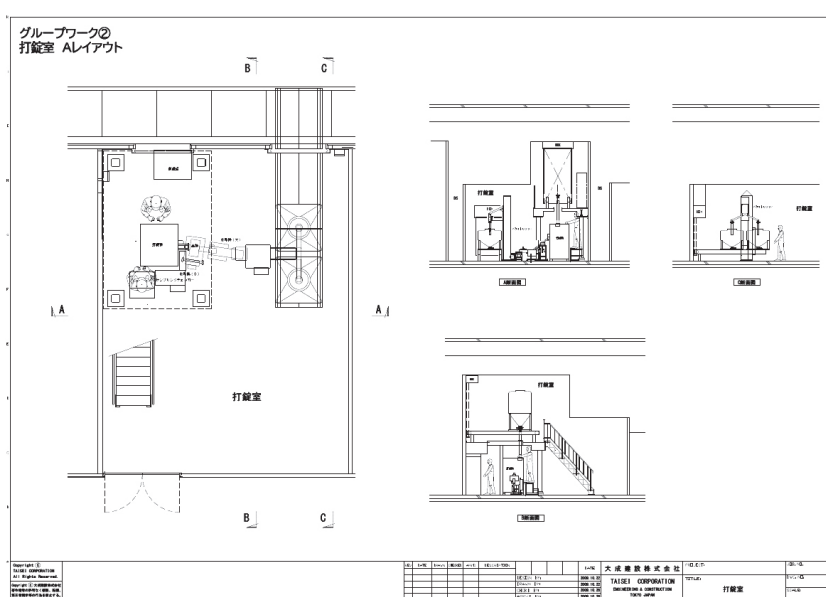


Fig. 1 打錠室 A

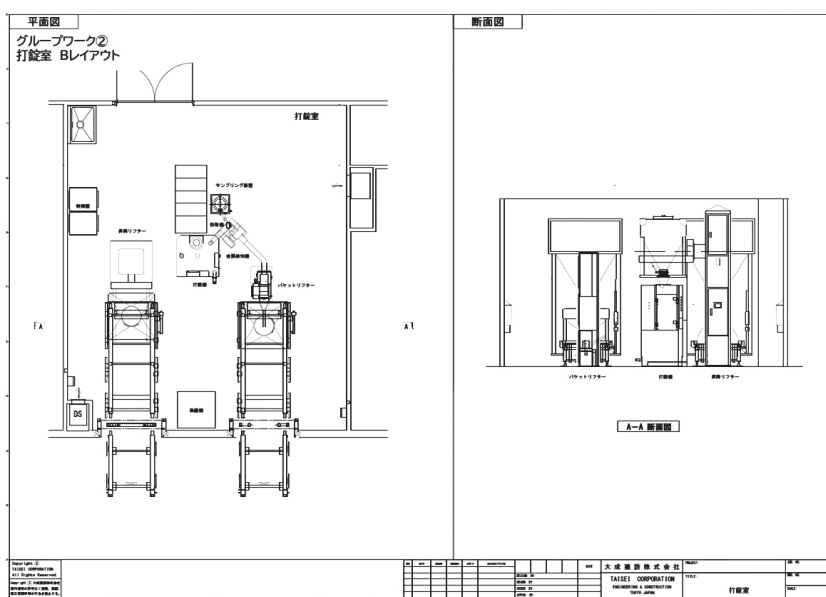


Fig. 2 打錠室 B

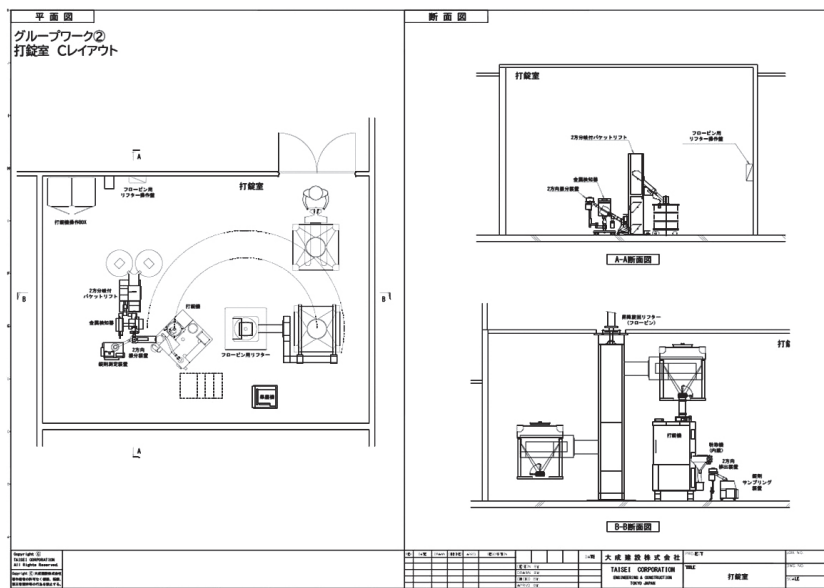


Fig. 3 打錠室 C

れており非常にわかりやすい発表であった。固形製剤工場の設計を行う上で、コンセプトや具体的な要求仕様を明確にすることの重要性を改めて実感した。

【おわりに】

第8回固形製剤教育研修会を通して、第1回から第7回までに学んできた各製剤機械の工場への導入において検討が必要な項目について学ぶことができた。工場のコンセプト、生産スケール、生産方法の違いにより同じ製剤機械であっても製造室内のレイアウトは全く異なる配置となることを実体験を通して学ぶことができ、非常に有意義な研修会であった。また、実際に工

場設計を行う際にコンセプトや各設備仕様、レイアウトといった条件を決めていく中でエンドユーザー、エンジニアリング会社、各製剤機械メーカー間の協議は必ずでてくるもので、今回のグループワークでその過程を経験できたことも非常に有意義であった。

最後に、第8回固形製剤教育研修会でご講演いただいた大成建設株式会社の磯部様、リモート開催でのグループワークの準備、ご対応いただいた大成建設株式会社の皆様、コロナ禍という大変な状況の中、約半年にわたり本研修会の開催にご尽力頂いた製剤機械技術学会の皆様にご礼申し上げます。

第16期 無菌製剤教育研修会 第4回 液剤検査装置・充填機の基本性能

二若 真菜 アルフレッサファーマ株式会社 サプライチェーン本部 岡山製薬工場
生産技術部 生産技術1課

■はじめに

2021年10月29日(金)に、第16期無菌製剤教育研修会の第4回がオンラインにて開催された。本稿では、シンテゴンテクノロジー株式会社にて実施された第4回の講義内容を紹介する。

第4回 液剤検査装置・充填機の基本性能

■講義内容

1) 注射製剤検査機のメカニズム

シンテゴンテクノロジー株式会社
小澤 紳一朗 先生