教育研修会に参加して

第20期　固形製剤教育研修会
第３回　「各種混合機の混合特性評価」

柴田 大　　株式会社パウレック　エンジニアリング本部 プロセスエンジニアリング部
装置設計グループ

●はじめに

固形製剤教育研修会の第３回目の研修会は、「混合」をテーマとし、混合操作の基礎、混合度評価と各種混合機の特性について、基礎内容から実際のトラブルやその対策など粉体の混合に関する知識の習得を目的として開催された。研修会では株式会社徳寿工作所様の講義に加え、Zoom を利用した混合作業のライブ配信にて、２種混合機（容器回転式混合機、機械撹拌式混合機）を使用した投入・運転・排出作業、サンプリング、混合度の測定を見学でき、基礎的な知識から実践的な機器の操作 , 操作条件の違いによる混合度評価の変化を学べるプログラムとなっていた。

また、多業種からの参加があったことから、様々な視点での質問が挙がり、自分自身では気付かないような観点から研修会の内容を学べることができ非常に魅力的な研修会であった。本稿では筆者の所感も交えながらその概要を紹介する。

●講 義

１．混合操作の基礎

講師：株式会社徳寿工作所　研究開発部
朝日 正三 先生

本講義では、混合の目的、作用といった基礎内容から操作条件の影響、混合機におけるトラブルとその対策について解説された。

まず､規則混合のモデル図などを用いて混合の定義、目的、作用の種類など基礎内容についての解説があった。混合とは２種類あるいはそれ以上の粉粒体を、乾いた状態あるいは少量の液体の入った状態で均一な分布にすることを言い、着目成分粒子を見出す確率が混合物中のいたるところで等しい状態である完全不規則混合と、着目成分粒子の組成が混合物中のいたるところで等しい状態である規則混合に分類される。混合には対流混合、せん断混合、拡散混合の３種の機構があり、どの機構が支配的であるかは混合機の形式や構造、操作条件によって影響を受けるものの、実際の混合では程度の差はあるが3つの混合機構は同時に作用する。

次に、粉粒体混合の諸条件に関する説明があった。混合の進行過程では粉体物性、特に混合材料の物性差の影響を大きく受けるため、適正な混合機の選定とその操作条件の設定が重要である。更に錠剤製造に使用する滑沢剤を混合する際は、入れ過ぎや混ぜ過ぎによる錠剤の硬度や、崩壊性への影響が注意点として紹介された。

最後に、混合機におけるトラブルとその対策について解説された。まず、スケールアップに対しての混合性能の確保は、３つの相似性（幾何学的、運動、力学的）の考慮と混合の時間比を考慮する２パターンがあるが、それは混合機構の違いや、混合する材料の物性や目的に応じて検討する必要があることが説明された。次に閉塞や付着といった混合機からの排出時に発生するトラブルに対しては、排出口径のサイズを大きくする、混合機内壁のライニングや研磨、バイブレーションやエアレーション、ノッカーなどの排出促進装置の取り付け、などの対策が示された。また、物性差のある粉粒体を動かすと偏析が必ず発生するため、粉粒体の粒径や密度を揃える、排出前に再混合するなどの状況に合わせた対策が示された。さらに粉粒体の物性に依存する凝集に対して、混合前の粉粒体に凝集物が含まれる場合は混合機投入前に解砕・ふるい分けを行う、混合中に発生する場合は分散機構を備えた混合機を選定するといった対策が必要であることが紹介された。

2．混合度の評価・サンプリング、各種混合機の特性

講師：株式会社徳寿工作所　研究開発部
朝日 正三 先生

本講義では、混合状態の評価や表示方法、混合度を測るためのサンプリング方法や装置、混合機の形状や混合作用による分類、各混合機の特徴について解説された。まず、混合状態の評価や表示方法について説明があった。

混合状態の評価は、重量･密度測定などの直接測定、電気・磁気的特性、表面特性、物理化学的特性、力学特性といった5種類の評価方法に大別でき、対象の物性を考慮して適切な評価方法を選択する必要があることが示された。混合状態の表示方法については、代表例として分散の度合い（標準偏差、均質係数）や、混合の度合い（完全混合品との比較）があることが紹介された。次に、混合度を測るためのサンプリング方法について説明があった。混合度はサンプリング量と仕込み比率の影響を受ける。さらに、混合度はサンプル量が小さくなるとばらつきが大きく示され、サンプル量が大きくなるとばらつきは小さくなる。このように、サンプル量はサンプリングする際に重要な要素となる。一般的なサンプリング量の推奨値は、分析に使用する量、一回のサンプリングで混合物全体の5％を超えない程度が基準として示された。また、サンプリング時には分析に必要な量と極端に異なる量で分析を行ってはいけないことが注意点として挙げられた。サンプリング数は、15箇所以上でほぼ安定するが、実用的には10箇所程度のサンプル数を推奨している。多ければ多いほど信頼度が高くなり、分析の手間と時間を考慮して最適数を見出すことが重要である。サンプリングの位置の決め方は、中央部分などの代表的なサンプルも合わせて採取し、混合状態を乱さないことが絶対条件となることが示された。最後に、物性の異なる材料（塩化ナトリウム、プラセボ、小麦粉、炭酸カルシウム）を仕様の異なる複数のサンプリングバーを用いてサンプリングを行い、サンプリング状態の比較を行った実験について説明があった。実験結果からは、流動性の悪い粒状はサンプリングポケットに充填し難いため強制的に吸い上げるタイプが適することが紹介された。一方、流動性の良い粒状は、吸い上げても抜き出す際に漏れ出すため、ポケットのあるタイプが最適であることが紹介された。混合機は中分類（駆動方式）で容器回転式、機械撹拌式、流動撹拌式、無撹拌式の四つに分けられ、さらに細かく分けられた小分類では容器の形状によって分類されていることが説明された。また混合の作用する力による分類で混合・分離到達度と混合処理時間の関係のグラフから第Ⅰ群（対流混合）、第Ⅱ群（せん断混合）、第Ⅲ群（高速せん断・衝撃）と分けられるが、それぞれにメリットがあるので混合目的に合わせた機種選定が重要であることが説明された。

3．Live「混合操作とサンプリング操作の実際」

本講義では、各種混合機の特徴についての説明、実際の混合機（MM-70型、JM-20型）を使用したライブ配信が行われた。講義2で述べた7種類の中で、容器回転式：斜円筒型であるMM-70型と、機械撹拌式：高速せん断型であるJM-20型の2種類の混合機を用いた混合作業の実演が行われた。乳糖、炭酸カルシウム、酸化鉄（ベンガラ）などを混合したサンプルに対して、光反射式明度測定器により明度を測定し、混合度を測定する様子が配信された。実際に測定したものを比べると、凝集性微粉体の分散度合いに差があることが画面越しでもわかり、測定された混合度の数値でも差が表れた。しかし混合機種を選定する際は求める混合度だけで決めるのではなく、混合後の容器に付着した粉体の処理のしやすさなども考慮して、混合目的を明確にして混合機を採用することが重要だとこのライブ配信で感じた。

● グループ討議と全体共有

本研修会は、講義、ライブ配信後に少人数によるディスカッションとグループで上がった質問を全体での共有を行った。グループディスカッションでは様々な業種の受講者がおり、講義内容に関する疑問がたくさん上がり、疑問に対し別の受講者が答え疑問を解決し理解を深めることができた。

一例をあげると「ライブ配信上で粉を投入する際に少々空気中に粉が舞っていたが、それは大丈夫なのか」という質問があった。

それに対し普段現場で仕事をしている受講者の方は「ライブ配信上で舞っていた量だと大丈夫だが、取り扱いが危険な粉に対しては空気輸送など密閉している状態で投入をしている」とご回答された。

またグループ内で意見交換が多かった疑問は全体で共有し、幹事団体である株式会社徳寿工作所様がご回答され、上がった質問は今後の学会等のご発表に活かされるとのことであった。

●終わりに

講義、ライブ配信を用いた混合作業の見学を通して、製剤における混合操作の基礎、混合工程の役割と重要性、混合度評価の知識を深めることができた。

混合はモノ作りの出発点であり、均質化を通して恒常的に安定した品質の生産に不可欠である。そのため、どのような特性の粉を混ぜていくのか、混合したものをどのように評価するのか、混合の前後のプロセスに合わせた混合を行うなどの混合目的を明確にして、混合装置や回転数や時間などの混合操作を選定することが重要であることなど基礎から各種混合機の特徴を学ぶことができ、医薬品製造技術と品質の向上につながる良い経験になった。

●謝 辞

最後になりますが、貴重なお時間を割いてオンラインでの講義、ライブ配信をご準備くださいました株式会社徳寿工作所の皆様、ならびに開催にご尽力いただいた製剤機械技術学会の皆様に受講者を代表し心より感謝申し上げます。

第20期　固形製剤教育研修会
第４回　「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

桝 昌代　　全星薬品工業株式会社　生産技術部 生産技術二課

１．はじめに

固形製剤教育研修会は 2022 年で第 20 期を迎え、「医薬品製造技術と品質評価－医薬品製造の基礎知識と重要工程のパラメーター」をテーマに全８回から構成され、品質評価から製剤工程、包装工程の基礎から応用まで幅広く学ぶことができる。昨年度に引き続き WEB 開催であり、ライブ配信や動画視聴を交えながら講義いただき理解を深めることができた。また、講義だけでなく研修生同士のグループワークの時間が設けられ、講義内容に関する議論や事前課題のディスカッションをおこなった。製薬メーカーだけでなく機械メーカーや原料メーカーなどの医薬品製造に関わる様々な企業から参加しているため、多方面からの視点で議論をおこなうことができ大変有意義な時間であった。第４回の研修会は「造粒」がテーマとなっており、造粒装置の解説やスケールアップの留意点、固形製剤の処方設計と流動層造粒機を用いた機能性微粒子の製造について講義いただいた。

第４回研修会に参加し、概要について本稿にて紹介する。

２．研修内容

講義１「造粒装置の解説およびスケールアップの留意点」

講師：フロイント産業株式会社

技術開発室　味園 隼人 先生

本講では、造粒技術とは、各種造粒装置の紹介、造粒装置の操作因子、スケールアップ因子の４本柱で説明があった。

造粒とは文字通りツブを造ることである。ツブとは大きさが 0.1 ～数 mm のものであり、コナを大きくツブにする技術、カタマリを小さくツブにする技術どちらも造粒である。造粒をおこなう目的として、流動性の向上、粉末飛散の防止、付着の防止、溶解性の向上、外観の向上がある。また固形製剤は低含量製剤が多く、造粒し流動性を付与することで偏析防止につながる。

造粒装置には多種多様な装置があり、流動層造粒装置、遠心転動造粒装置、高速撹拌造粒装置、乾式造粒装置、連続造粒装置について動画を交え解説があった。特に流動層造粒装置の動画で、造粒初期は装置缶体の窓にコナが付着していたが、造粒が進行していくにつれて壁面への付着が抑制され、最終的には造粒物が装置缶体へ付着しなくなった。この動画を通して流動性が良くなる様子が確認でき、コナからツブへ変化する様子を知ることができた。また、造粒装置により出来上がる粉体物性が異なる。流動層造粒では空隙のあるポーラスな造粒物が得られ、撹拌造粒では流動層造粒と比較して重質な造粒物が得られる。また、同じ流動層造粒でもスプレーガンの位置によって得られる物性が異なる。これはスプレーガンの位置が高いと粒子との距離は遠くなり、逆に低いと近くなることで、粒子に付着する噴霧液滴の粘度に違いが生じるため出来上

がる造粒物に影響すると説明いただいた。

続いて、各種造粒装置の操作因子について物理的な考え方を踏まえて解説いただいた。造粒装置の操作因子はスケールアップにも大きく関わる。流動層造粒において、造粒物性に影響を与えるパラメーターを **Fig. 1** に示す。

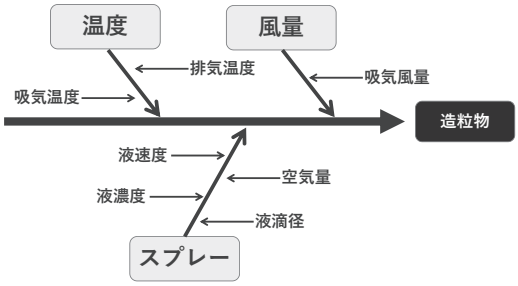

Fig. 1　**流動層造粒装置の操作因子**

また、撹拌造粒では仕込み量、アジテーターやチョッパーの回転数、乾式造粒ではスクリューやロールの回転数、ロール圧力などが操作因子として挙げられる。

これらの操作因子を踏まえ、各造粒装置のスケールアップ留意点について講義いただいた。流動層造粒のスケールアップにおける重要因子は、吸気風量、仕込量、スプレー液速度である。基本的な考え方として吸気風量は装置直径の 2 乗に比例、仕込量はコンテナ容積または型式に比例、スプレー液速度は吸気風量に比例させる。撹拌造粒のスケールアップについては、仕込み量はベッセル容積に比例、アジテーター回転数は周速合わせ、チョッパー回転数は基準装置と同じもしくは周速合わせが一般的な考え方であると解説いただいた。

本講義にて紹介されたのは一般的な考え方であり、上記の情報を基に最終的に目標とする製品プロファイルに近づけるよう装置選定をおこない、粉体特徴を考慮して製造条件を設定することが重要であると感じた。

講義 2「固形製剤の処方設計と流動層造粒乾燥機を用いた機能性微粒子の製造」

講師：アステラス製薬株式会社
プロセス設計研究室　栗本 一平 先生

本講は、「固形製剤の処方設計とプロセス設計」、「流動層造粒機を用いた機能性微粒子の製造」の 2 部構成にて講義があった。1 部では以下の 7 点について講義いただいた。

1．製剤化の目的
2．固形製剤開発業務の流れ
3．造粒の目的
4．造粒工程における処方設計の検討内容
5．各種造粒法の特徴
6．QbD に基づく固形製剤のプロセス設計
7．PAT を用いた造粒工程のプロセス設計

2 部では、具体的に開発された製剤（ベシケア OD 錠、ハルナール D 錠）の実例から流動層造粒機を用いた機能性微粒子技術の紹介があった。

1 部について、特に印象に残った 1,6,7 について紹介する（以降 1-1,1-6,1-7 と記載する）。まず、1-1 にて製剤化する目的と製剤設計する上での考慮すべきポイントについて説明いただき **Table 1** に示す。

さらに、**Table 1** に示したポイント以外に講義の中で原薬の配合比率や添加剤の選択方法についても紹介があった。

次に 1-6, 1-7 では、QbD（Quality by Design）に基づく製剤設計と PAT（Process Analytical Technology）分析ツールの製剤設計への活用法について講義いただいた。製剤開発においてラボスケール、パイロットスケール、工業化スケールと数段階のスケールアップが必要となり、スケールアップをおこなう上

Table 1　**製剤化の目的と製剤設計上の考慮ポイント**

目的	製剤設計上の考慮ポイント
原薬の薬理作用を有効かつ安全に発揮させる	• 原薬特性（溶解性・吸収性）や副作用に関する情報を知る・調べる
設計された品質を保持する	• 原薬の物理化学的な安定性 • 包装設計
取り扱い・服用しやすい形状・特性を有する	• 患者層の特性（年齢・病状）
工業生産を可能にさせる	• 製剤化に必要かつ適切な工程・機器の選択 • 添加剤の選択

で開発初期段階におけるリスクアセスメントが鍵となる。この開発初期段階で、目標製品品質プロファイル（QTPP）を適切に設定し、QTPP に対して重要品質特性（CQA）や重要工程パラメータ（CPP）がどのような影響を与えるかリスクアセスメントをおこない、管理することでスケールアップ時のプロセスパラメータのズレを回避できる。この CQA や CPP を管理するのに PAT 分析ツールが有用である。PAT とは原料や中間製品の品質をタイムリーに計測し、製造工程の回析・管理をおこなう技術である。各製造工程を深く分析することができ、製造工程を理解・管理することで最終製品の品質を保証する。本講義は「造粒」がテーマであることから造粒工程での PAT 分析ツールの活用法について説明いただいた。造粒工程で品質に関わるパラメーターとして水分量が挙げられ、溶出性や類縁物質に大きく影響するため管理が重要である。水分量の確認として乾燥減量法が一般的であるが、本測定方法は検体採取から測定するまでにタイムラグが生じたり、バッチ／ロット中の数点の抜取検体のみの評価となる。ここで PAT 分析ツールを活用することで、乾燥終了時点だけでなく造粒中の水分量を評価することが可能となる。これらの水分量データを蓄積することで造粒中の分析結果と製品品質との関係性についても解析・管理することができる。本講義から、商用生産時の蓄積データは製剤検討やバリデーション実施時において現行品と検討品の比較指標としても活用できるのではと感じた。

2 部では流動層造粒機を用いた機能性微粒子の製造について講義いただいた。機能性微粒子の特徴として、徐放性機能の付与、苦味のある薬物のマスキング効果などがある。実例として紹介があったハルナール D 錠は徐放性のある機能性微粒子、ベシケア OD 錠は苦味マスキングをした機能性微粒子製剤である。両製剤とも造粒工程で核となる粒子に有効成分を含む溶液をコーティングするため、定量値や溶出性に影響を与えやすい。機能性微粒子を製造するにあたり顆粒の流動性と凝集性が重要となり、製造パラメーターとしては噴霧空気量・製品温度・噴霧液速度が大きく影響する。実際の機能性微粒子の SEM 画像にて、コーティングの成功例／失敗例が提示され、失敗例では顆粒同士が凝集し団粒している様子や顆粒表面に亀裂がある様子が確認された。本講義から、製剤開発時の製造パラメーターを設定するにあたり、品質評価と合わせて顆粒の表面状態を観察することも重要だと感じた。

3．おわりに

本研修会を通して、造粒工程における装置やスケールアップの基礎知識から応用まで幅広く知識を身に付けることができた。造粒装置について、流動層造粒、高速撹拌造粒、乾式造粒の特徴や操作因子について詳細に講義いただき理解を深められた。多様な造粒方法があり、造粒装置も多種多様である。その中から目標製品プロファイルに近づけられる装置選定、製造条件の設定が重要だと実感した。本研修では、各回の講義後に研修生同士で研修内容に関するグループディスカッションの時間が設けられ、幹事企業様もオブザーバーとして参加いただいている。第 4 回では事前課題が与えられておりその課題について回答を考え、当日その課題に対してグループディスカッションをおこなった。研修前に自ら考えることで講義内容に対する理解がより深まった。また、製薬業界に携わる様々な企業から研修生が参加していることもあり、課題に対する着目点の違いについても面白みを感じた。

最後になりますが、ご多忙にもかかわらず講義や質疑応答をしてくださいました、フロイント産業株式会社の皆様、講師の皆様、開催にご尽力くださいました製剤機械技術学会の皆様に感謝申し上げます。

第20期　固形製剤教育研修会
第５回　「打錠機の構造と打錠障害」

渡邊 鉄太郎　　杏林製薬株式会社　わたらせ創薬センター CMC 研究所

●はじめに

2022 年 8 月 8 日（月）に、第 20 期　固形製剤教育研修会の第 5 回目として、「打錠機の構造と打錠障害」をテーマとした教育研修会が開催された。固形剤教育研修会は、「医薬品製造技術と品質評価」をメインテーマとし、医薬品メーカー、製造機器メーカー及

び設備設計メーカーなど、医薬品製造に関わる多くの研究者を対象に、固形製剤の製造方法や品質評価、課題対応策など、基礎から応用に至る幅広い技術習得を目的に開催され、2022 年度で第 20 回の節目を迎える。今年度は、現地対面による開催を模索してきたが、昨今の変異し続ける COVID-19 の感染状況を鑑み、昨年同様、WEB 形式（オンライン）での開催となった。本研修会では、固形製剤の基本工程ごとに全 8 回から構成されており、各製造工程で用いられる製造機器の特徴や適切な使用方法をはじめとして、各製造条件が与える製剤品質への影響から品質評価技術に至る一連の工程管理手法まで、幅広く学ぶ。また、講義では、WEB 開催を十分に活用し、各工程のポイントを動画で視聴することで、理解度の向上や応用力の醸成に繋げていける点も利点となっている。さらに、講義後の総合討論では、日頃の業務で疑問に思っていることや課題と感じていることについて、参加者間で議論し合える場を設けており、議論の中では、講師の先生方からもアドバイスを頂きながら、課題解決への道筋を一体となって考えていく大変有意義な内容となっている。今回の研修は、固形製剤の中でも生産性及び利便性に優れ、汎用性が高い「錠剤」と相即不離の関係にある打錠工程についての講義であった。本稿では筆者の所感と合わせて、その講義内容を紹介させて頂く。

● 講義 1「打錠機の構造とメンテナンスおよび労働災害事例」

講師：株式会社菊水製作所 設計一課
村田 幸司 先生

本講義では、打錠機のメカニズムを視点に、圧縮成形に至るまでの流れから、メンテナンスへの考えや打錠機に関する労働災害の事例と対策について解説を頂いた。

打錠工程は、ホッパからフィードシュを介して臼穴へ粉末を充填する「粉末充填工程」、予圧及び本圧ロールによる「圧縮工程」、及び下杵の押上と取り出しダンパによる「排出工程」により構成されている。

粉末充填工程において、標準型ホッパは、供給された粉体量によってホッパから出口部分にかかる粉圧が変化する。そのため、ホッパへの粉体供給量が、臼への充填精度に影響する可能性がある点に注意が必要となる。一方で、定量供給ホッパは、粉面レベルセンサーにより粉体供給量を制御するため、粉圧による臼への充填への影響を低減できる。フィードシュは、粉体を流しながら、回転盤上で臼内に粉体を供給する役割を有し、粉体の流動性や充填性に応じてオープンフィードシュと撹拌フィードシュを使い分ける。流動性が良く、充填性が高い粉体にはオープンフィードシュを、不良の粉体には、撹拌フィードシュを選択する。撹拌フィードシュには、撹拌羽の形状が複数ある他、循環型や密閉型の仕様、撹拌羽の回転方法など、複雑な機構である一方、各パラメータにより充填制御をしやすいといった一面を有する。臼内への充填量を調整する低下器 / 分量レールでは、低下器により引き下げられた下杵により粉体が充填された後、分量レールにて下杵が稼働しながら充填量の調整が行われる。低下器の引き下げ量と分量レールの可動域は一対の組み合わせのため、分量調整範囲を変える際には、低下器に加え、分量ストッパの交換も必要となる。

打錠機のメンテナンスについては、点検の効果や必要性を中心に、日常点検で留意すべき点検項目やトラブル事例について説明があった。日常点検には、作業者の安全の確保だけでなく、適正な部品交換の時期の把握や生産スケジュールの管理といった側面を持ち、適切な運用が高い生産品質へと繋がる。点検には実施タイミングに合わせて確認すべき視点を変えていくが、講義では日常点検で確認すべき項目について、注油不足による金型の焼き付き、臼の取付不良による臼飛び出し、擦切り不良による粉体漏れなどが紹介された。打錠機は、機械的特性上、金属同士の接触箇所が多いため、杵臼やレールなどの摺動部には適切な注油や異物付着の確認がトラブル防止には重要となる。また、金属の毟れ（むしれ）や焼き付きには、目視確認に加え、指の腹を使った接触確認による早期の異常発見がトラブルの未然防止に繋がる。組み付け不備は、大きな事故やトラブルに直結するため、打錠開始前後での各部品を目で見て、手で触って点検を行い、運転時には異音の確認を行うなど、総合的に異常検知を判断することが大切である。

打錠機に関する労災事例では、重量物の落下または転倒による挟み込みの他、打錠機特有の回転部分への挟み込まれについて、実際の労働災害をもとに安全対策の紹介があった。打錠機は主動部が回転するため、組み付け時や清掃時に指挟みなどの労働災害が起こりやすい。打錠機の清掃は原則 1 人で実施することが推奨となるが、やむを得ず 2 人作業をする際は、作業時の声掛けをして事故を防ぐことが重要となる。

【所感】

打錠機の基本的な機械的構造から、粉体に合わせた

部品の選定方法まで幅広く学ぶことができ、理解を深められた。メンテナンスについては、日々の点検の意義を改めて認識し、広い視野で打錠機を総合的に見ていくことで、トラブル防止に役立たせたいと思う。労働災害事例では、生じた原因をよく理解するとともに、安全面でのリスク抽出や事前の安全対策に反映させていきたいと思う。

● 講義 2「打錠機の取り扱いに関するビデオ視聴」

打錠機の基本的な操作方法についてビデオを視聴し、安全な打錠機の使用について学んだ。菊水製作所製 高速回転式打錠機 AQUARIUS G-J を用いて、打錠機の正しい組み付け方法や杵臼の取り扱い、連続運転方法について実演された。また、連続打錠において、錠剤質量と錠厚の関係や調整方法の他、自動質量制御装置 AWC の設定と制御原理について解説があった。AWC は、錠剤質量と錠厚に一定の比例関係を生じるといった基本原理のもと、安定した製品質量を保つために打錠機を制御する重要装置として、制御盤（タッチパネル）画面と併せて説明がされた。その他、連続打錠終了後の打錠機の適切な清掃方法や部品の取り外し手順についても解説があった。

【所感】

動画では、打錠機の部品や基本構造が示された上で、組み付け方法やその注意点など実現場に即した形式での解説であったため、大変理解が深まった。打錠機は精密機器であり、少しの組み付け不備が、製剤品質だけでなく、大きなトラブルや事故に繋がる可能性があるため、取り扱い手順を正確に理解し、適切に運用することは、労働安全、機器性能維持、さらには品質向上の全ての側面で重要であると感じた。

● 講義 3「打錠機取扱い実践講座　回転盤の脱着」

高速回転式打錠機 AQUARIUS G-J の回転盤脱着について、操作方法や仕組み、留意点などの動画解説があった。打錠機の回転盤が脱着できることで、金型の外段取りが行える他、回転盤が取り外された機内の清掃性、メンテナンス性が向上することから、製品切り替え時間の短縮に貢献でき、高い生産性に繋がる。回転盤脱着時には、制御盤（タッチパネル）画面に手順（SOP）が表示され、確実に作業を進めることができる仕様となっている。また、脱着作業上、取付などが不十分な場合には、次操作に移行できないインターロック機能を有しており、組み付け不良によるトラブル防止など、安全に作業を実施でできる。回転盤は大型かつ重量物であり、脱着作業では十分に安全に注意した上で、手順を確認しながら作業を行うことが重要となる。

【所感】

動画は、回転盤脱着について、制御盤（タッチパネル）画面と実際の操作を対比しながら解説しており、流れや注意点を理解しやすかった。また、操作方法だけでなく、脱着時の安全面や脱着後に回転盤を置く台車といった周辺対策も確認することができ、有用であった。

● 講義 4「打錠障害と対策について」

講師：元塩野義製薬株式会社／
武田テバファーマ高山工場長
株式会社菊水製作所 技術顧問
入谷 康一 先生

本講義では、打錠開始及ぶ運転時の留意点やトラブル事例、さらには打錠障害の原因と対策について解説された。

打錠機の組み付け時の留意点として、部品同士の隙間寸法は重要であり、特に回転盤とフィードシュ底部（前）、上杵とフィードシュ上部においては、適切な隙間にて製造が行われているか記録を付けて管理することが推奨されている。回転盤とフィードシュ底部は、組み付け時のわずかな接触により摩耗（削れ）しやすく、0.2 ～ 0.5 mm 程度の隙間をもって組み付けを行う必要がある。また、錠剤排出時の下杵の突出位置を考慮し、スクレパーと回転盤との隙間は、0.8 mm 以上必要となり、適切な隙間を設けることで、錠剤の割れ・欠けや下杵先端の欠けによる金属混入を防ぐことができる。その他、フィードシュ擦切り部への過度な押し付けにより回転盤に粉体が固着した事例やホッパーの先端形状により適切な取付角度が異なる事例が紹介された。部品同士の接触による各種トラブルについては、打錠開始前に手回しを行う際に、異音がないか、あるいは引っ掛かりがないかを確認しながら、隙間ゲージによる適切な組み付け状態の管理を行うべきである。

打錠開始時（動力運転）の留意点としては、低速運転（10 秒程度）にてジャバラの挙動に問題はないか、放出される錠剤外観に問題はないか、特異な粉漏れ生じていないか、などを目視確認することが重要である。特にジャバラは脱落し、打ち込みによる製品混入した

際のリスクを常に考え、試動による確認を念入りに行うべきである。また、適切な打錠圧力を確保すべく、質量 / 予圧を調整した後、本圧を設定し、過度の打錠圧力が杵にかからないよう、条件設定時には注意が必要である。

打錠障害は、顆粒側の原因と打錠機側の原因に大別されるが、各要因が複合的に重なり合うのがほとんどであり、混同しやすい。特にスティッキングとチッピングはその差が明瞭ではなく、改善対応が全く異なるため、注意が必要である。製造条件の変更により打錠障害を改善した事例として、予圧条件の最適化によるキャッピングの改善や杵の R（曲率半径）を大きくすることで打錠時の脱気を改善し、スティッキングを解決した事例、さらには、チッピングの解決として、キー溝付きの杵を採用することで杵の回転を押さえた事例が紹介された。打錠障害は、実生産で発生すると対応ができない場合が多いため、開発段階でのリスク抽出と原因特定を行い、発生状況に合わせた適切な対策を講じる必要がある。また、錠剤の割れ･欠けの原因は、打錠機組み付け不良と取り扱い（人的要因）が 90 % 以上を占めるとし、その対策として、排出された錠剤を 30 cm 以上落下させないこと、粉取機の送りスクリューを適切にセットするなどが挙げられた。

【所感】

打錠機は、超高速で回転する精密機器であり、組み付け時の隙間寸法は、製造性や製剤品質に影響を与える重要設定パラメータであることを認識した。また、打錠時のトラブルや事故を未然に防ぐため、特に打錠開始時には、組み付け状態や試運転による異音、粉漏れなどの確認が重要であると実感した。また、打錠障害については、事例をもとに原因と対策を学ぶことができ、理解が深まった。打錠障害の現象をよく捉え、原因を十分に考えながら対策を見つけ、その場の解決だけでなく、先を見据えた対応を講じていくべきと感じた。

● 最後に

本研修を通して、改めて医薬品製造における打錠工程の重要性や高い工程管理の必要性などを認識することができた。打錠工程は、「粉体」が『錠剤』へと形が変わる重要岐点であり、製剤品質の特徴を決定づける工程の 1 つである。単に粉体を押し固めるのではなく、粉体の物理的特徴や打錠機の機械的特性を十分に理解し、部品の選定や条件の決定を行うことで、恒常的に安定した品質のつくり込みに繋がると感じた。打錠障害については、「よく現象を把握すること」が原因追及の近道であり、講義にて、より実践的な対策事例を学び、大変勉強になった。

本研修会では、前回同様、COVID-19 の影響によりオンライン開催となったが、打錠機の取り扱いに関する講義では、オンラインを十分に活かし、実作業目線での組み付けの手順や留意点に着目した内容となっており、参考となった。参加者間で直接顔を合わせての受講ができず、残念ではあったが、動画による講義は、実用性が高く、工程の理解向上には非常に有用であると感じた。今後も動画を利用した実技の解説や操作手順の説明は、製造工程の正しい理解に繋がる新たな形式として続けてほしいと思う。講義後の質疑応答では、講義中の質問だけでなく、打錠工程における日頃の疑問や課題に関して、多くの議論が交わされ、講師の方からも基本から応用まで幅広く解説して頂き、現地対面と引けを取らない内容であった。

最後になりますが、貴重なお時間の中、講義及び動画をご準備下さいました株式会社菊水製作所の皆様、講師の皆様をはじめ、昨今の状況の中で、本研修の開催にご尽力頂きました製剤機械技術学会 事務局の皆様に感謝を申し上げます。

第17期　無菌製剤教育研修会
第 1 回　「無菌医薬品製造における重要ポイント」

長田 悠　　アステラス製薬株式会社　製剤研究所 プロセス設計研究室

はじめに

2022 年 6 月 17 日（金）に、第 17 期無菌製剤教育研修会の第 1 回目（澁谷工業株式会社様担当分）が開催された。例年、本研修会は講義と実習にて無菌製剤を学ぶ場となっていたが、COVID-19 の影響により本年は 2021 度に引き続き web での講義のみ行われ