

教育研修会に参加して

第18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

横山 千晃 武州製薬株式会社 製造技術部 美里製剤技術グループ

はじめに

全8回のプログラムで開講された固形製剤教育研修会では、薬物の物性評価、粉碎、混合、造粒、打錠、コーティング、包装工程について学んできた。

本稿では、最終回にあたる第8回『固形製剤工場の設計とエンジニアリング』の概要を紹介する。

【日程・プログラム】

テーマ：固形製剤工場の設計とエンジニアリング

<1日目>

日程：2019年11月14日(木)

場所：ホテルメトロポリタン山形

内容：講義「固形製剤工場の設計の留意点」
グループワークショップ

講師：大成建設株式会社
天野 貴司氏

<2日目>

日程：2019年11月15日(金)

場所：日新製薬株式会社 荒谷工場

内容：工場見学

【概要】

第7回までの研修会では、各製剤工程において品質に影響を与える重要パラメーター、および製造機械について学んだ。第8回では、これらの製剤機械を設置する工場についての講義「固形製剤工場の設計の留意点について」と、「タイムマネジメント」および「コミュニケーション」をキーワードにワークショップが行われた。また、研修2日目には日新製薬株式会社の荒谷工場を訪問し、4つのコンセプト(災害に強い工場・環境に配慮した工場・コンピューター化・フルコンテナメントシステム)に基づいた固形製剤工場を見学させて頂いた。

【講義1：工場計画のポイントについて】

工場を建設する理由は、新製品の生産にともなう専用工場の建設や増産のための建設、老朽化や企業統廃合、GMP (Good Manufacturing Practice) 対応工事によるものなど様々である。どのような動機であれ、新たな工場を建設するにあたり重要なことは、プロジェクトの柱となる「コンセプト作り」である。

そして、工場に求められものは大きく2つ「経営資源的切り口」と「工場機能的切り口」に分類される。「経営資源的切り口」とは、工場を建設する土地や機械・装置、管理システムや特許を含めたモノと、従業員や顧客などのヒトである。そして「工場機能的切り口」とは、製造機能、研究・開発機能、環境保全機能、生産管理機能など工場が担うべき機能を示す。

工場設計のプロセスとしては、FS (Feasibility study) ・基本計画→基本設計→実施設計である。特に重要となるステップは初期のFS・基本設計であり、今後の展望を踏まえ前述した2つの観点から、工場に導入するモノやヒト、さらに工場に求める機能を選択し、工場の「コンセプト作り」を行う。しかし検討すべき要件は多岐に渡っており、それらを担当する部署も様々である。そのため「コンセプト作り」の初期段階では、より多くの部署と人が参加し、それぞれの立場からコストと優先順位を考え議論を重ねていくことが重要である。

また、検討すべき要件の一つとして、システムの導入を例に挙げる。

1980年代にはFA化(Factory automation)、MES (Manufacturing Execution System) の導入が開始され、1990年代にはパルチェーン方式による大量生産型工場の導入が続いた。そして2000年代にはスタッカークレーンによる3次元フロービンシステムが導入され、2010年代には高薬理活性対応工場やCMO (Contract Manufacturing Organization) のような多品種

の生産を担う工場の増加など、製剤ニーズの多様化に合わせ工場に求められる機能も多様化している。2020年代はIoT対応工場やAIの導入など、革新的な変化を求められる時代となることが予測される。常に化する環境の中で、どのような技術・システムを活用するのか、生産性だけではなくGMPへの対応を踏まえた選択が求められる。

【講義2：GMP要件と具体的な計画について】

工場建設の留意点として、法規制およびGMPによる制約が挙げられる。工場の建設に際して各種届出が必要であるが、さらにGMP基準が含まれる点が医薬品工場の特徴である。求められるGMP要件については、一般的なGMP関連条件だけではなく、製品固有の条件や工場のクリーン度、換気回数プロセス、防護レベルなど、ユーザー固有の要求によって基準が異なる項目が存在する。

講義で説明を受けたGMP要件と対応例を一部紹介する。

医薬品工場の空調については、温湿度および換気が適切であり、製造および保管中の医薬品、または装置の正確な動作に対して悪影響を及ぼさないことが必要である。この要件への対応例として、温湿度が製品・原材料の保管、取り扱いおよび作業員の作業環境に対し適切な設定となっていることをモニタリングするシステムの導入。また、換気回数が要求される洗浄度に対し適切に設定されていることが挙げられた。しかし、固形製剤工場において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、粉体が飛散する工程では換気回数を多く、粉体を取り扱わない工程では少なく設定するなど、換気回数は工程によって適切な回数に設定することが望ましい。満たすべきGMP要件と、コストおよび作業性とのバランスが重要である。

【ワークショップ1：現工場の問題点と解決案】

各工場で抱えている問題点を挙げ、グループ内で意見交換をして10点ピックアップし、問題点とその解決策についてグループごとに発表した。

中間製品の保管スペースの確保や、機器の洗浄、人や物の動線の確保についてなど、同じ問題点を挙げていたとしても解決策として提案した意見が異なった。同じグループ内でも、企業や所属する部署の違いにより様々な着眼点や考え方があり、「コンセプト作り」と同様に、多くの部署と人が参加し議論することの重要性を実感した。



ワークショップ風景

また、グループごとの発表では指図記録書の電子化について参加者の関心が集まり、活発な質疑応答が行われた。紙媒体の記録用紙からの切り替えでは、ソフト面の対応だけではなく、工場の建設計画時に設定したシステムの活用方法や導入範囲が、指図記録書の電子化への切り替えの障害となっていることを感じた。

【ワークショップ2：レイアウトのGMPレビュー】

医薬品工場の平面図をもとに、GMP要件の観点から問題点と改善案をグループごとに議論し発表した。

各グループで人や物の動線を確認しながら問題点を見つけ出していたが、同じ問題点に関しても、グループごとに想定した搬送物の大きさや人の動きにより解決策が異なった。ワークショップに参加したことで、講義で学んだGMP要件とその対応について理解を深めるだけではなく、各グループが想定したエリアの具体的な活用方法によって、必要とする設備や構造が異なることを実感した。

【工場見学について】

工場建設のプロセスやGMP要件に対応した固形製剤工場の見学ということで、山形県天童市に位置する日新製薬株式会社の荒谷工場を訪問した。

3階建ての工場棟は、3階に秤量エリア・調製エリ



ワークショップ風景



工場見学風景

ア・ステロイドエリア。2階には打錠エリア・錠剤印刷エリア・コーティングエリア・糖衣エリア・検査エリア。1階にPTP・ボトル充填・包装エリアを有しており、3階から1階にかけて順に工程が進んでいく設計である。また、各階に通じる自動倉庫も有しており、原包材のバーコード管理や入出庫の履歴の管理・MESにより、人為的ミスを防止している。また、粉体を扱うエリアでは、コンタミを防ぐため各作業室にそれぞれ専用の更衣室を設けていた。粉体の飛散が少ない2階の打錠・コーティング・検査室はフロア共通の三次更衣室を設けている。製造機器と直接ドッキング可能なコンテナにて中間製品を搬送しており、投入や排出時の粉体の飛散を防止するだけでなく、作業性も考慮した設計となっていた。

注目すべき点は、世界初のフルコンテインメント式製造設備の導入や、空調および防火区画の独立化により完全な封じ込めを実現したステロイドエリアである。見学させていただいたステロイドエリアでは、製造機器とIBC (Internal Batch Container) の接続部にアイソレーションフラップを採用しており、各製造機

器から収缶コンテナまでが連結し、作業時および清掃時において粉体を飛散させないシステムを構築していた。建屋および製造設備の完全な封じ込めにより、特殊な防護服を着用することなく作業できる環境が整っており、安全性と作業性が両立した設計となっている。

荒谷工場の4つのコンセプト、① 災害に強い ② 環境への配慮 ③ コンピュータ化 (MES、LIMS、空調管理、指図書や記録書を電子化) ④ フルコンテインメントシステム (完全な封じ込めシステム) を柱として、GMP 要件と作業性のバランスを考慮し、工場建設で重要な「コンセプト作り」の段階から、実際の作業をイメージした工場設計を実現していると感じた。

【おわりに】

今回の講義および工場見学では、第7回までに学んだ固形製剤の製造過程を工場に組み込み、どのように機能させるのかを考え議論することができ、本研修会の最終回として非常に有意義な回であった。また、工場見学やワークショップを介して、自社工場以外の設備や運用を知るだけでなく、製薬に携わる企業が抱える問題点の共有や解決のためのアイデアを得ることができた。

全8回の研修を通して固形製剤の知識を得たと同時に、医薬品製造に携わる技術者との交流の機会を得ることができ、大変貴重な経験となった。

最後に、工場見学のご準備、ご対応頂いた日新製薬株式会社荒谷工場の皆様、ご講演頂いた大成建設株式会社の天野様、半年に渡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心より感謝申し上げます、第8回の研修報告の結びとさせていただきます。



日新製薬株式会社荒谷工場での集合写真