

医薬品施設エンジニアリング技術の高度化

Advancement of the Engineering Technology for Pharmaceutical Manufacturing Plants

大塚 史久、野口 幸広、高浜 信一郎、山岡 洋一、古谷 仁

Fumihisa OOTSUKA, Yukihiro NOGUCHI, Shinnichiro TAKAHAMA, Youichi YAMAOKA, Hitoshi FURUYA

大成建設株式会社

Taisei Corporation

■ 要旨

医薬品工場の計画技術は、生産システム計画、レイアウト計画、建築・設備計画、情報システム計画など様々な分野にわたり、大きく変化している。これらの変化は、医薬品産業の事業環境の変化、レギュレーション要件の強化など、外部環境の変化が大きな要因となっている。すなわち、医薬品工場の計画技術においては外部環境の変化に対応した技術開発の進展が促されており、筆者らはこれらの計画技術の開発を行っている。

生産システム計画においては、固形製剤工場でのハンドリング方式にAGV（無人搬送車）を用いたカンガルー方式、空気輸送によるパールチェーン方式、フロービンをストックークレーンで搬送する3次元フロービン方式などの生産システムを構築し、医薬品工場の生産の効率化に取り組んだ。また、近年多くなってきているケミカルハザード施設の計画においては、封じ込め設備の設計、封じ込め性能の評価なども行っている。

そのほか、昨年の東日本大震災で医薬品施設において多くの被害が発生したことから注目されている地震対策の面では、総合的な耐震対策の立案、免震構造の医薬品工場の建設、自動倉庫の制震装置の開発などを通して医薬品施設の事業継続管理のサポートに取り組んでいる。

■ Abstract

The engineering technologies of the pharmaceutical manufacturing plans, have been changed greatly for various field such as production system plans, layout plans, buildings, facility plans, and information system plans. As for these changes, a change of external environment, such as changes of the business environment of the pharmaceutical products industry or the reinforcement of regulation requirements is a big factor. In other words, the progress corresponding to the change of the external environment is promoted in the plan technology of the pharmaceutical manufacturing plants, and the authors are engaged in the development of these engineering technologies.

The authors built the production systems such as kangaroo method using the AGV, pearl chain method by the pneumatic transportation, three-dimensional flow bottle method using Stacker crane for the handling method of the intermediate products in the oral solid dosage form facilities, and worked on the enhancement in efficiency of the production of the pharmaceutical manufacturing plants through these systems. In addition, the author performs the design of the containment facilities in the chemical hazard plants, which are increasing in recent years, and also conducts evaluation of the containment performance.

Furthermore, measures on earthquakes has attracted attention because much damage caused by East Japan great earthquake disaster last year in pharmaceutical manufacturing sites, the authors works on the support of the business continuity management of the pharmaceutical manufacturing sites through the drafting of general earthquake proofing measures, the construction of the pharmaceutical manufacturing plants of the quake-absorbing structure, development of vibration control system of the automatic warehouse.

■ Keywords ■ production systems, three-dimensional flow bottle method, chemical hazard plants, vibration control system of the automatic warehouse

はじめに

弊社では、1968年のエンジニアリング本部発足以来、医薬品施設工場の計画に取り組んできた。医薬品工場の計画技術は、生産システム計画、レイアウト計画、建築・設備計画、情報システム計画など様々な分野にわたり、大きく変化している。

これらの変化は、医薬品産業のグローバル化に対応した製薬企業の製造拠点の統廃合、薬事法の法改正に伴う事業環境の変化、GMP等のレギュレーション要件の強化、医薬品供給の社会的義務を担う製薬企業としてのBCP（事業継続性）の重要性の高まりなど外部環境の変化が大きな要因となり、それに対応した技術開発の進展が大きな変化を促している側面がある。

エンジニアリング技術の観点でみると、運用面、レギュレーションを熟知したゾーニング計画が基本となる。固形製剤工場においては少量・多品種であり、各工程がバッチプロセスであることから、人・物の動線分離を踏まえ、中間品のハンドリングをいかに自動化し、システム化することが計画のポイントとなった。一方無菌製剤においては、3極へのレギュレーション対応、そして高度な無菌環境の維持に力点が置かれていた。MES、MHS、SCADA等IT技術に加え、耐震対策、省エネルギー技術に配慮した建築、設備の計画技術、日本の製剤工場のエンジニアリング技術は世界最先端であると言っても過言ではない。

本稿では、製剤工場の事例をもとに、固形製剤工場の生産システム等の技術、また近年多く計画されているケミカルハザード対策技術、IT技術、耐震対策、などのエンジニアリング技術を紹介する。

1 法規制の変遷と固形製剤施設の高度化の流れ

医薬品GMPは1962年にはじめて米国にて法制化され、1969年のWHOによる国連総会でGMPに基づく証明制度の採用勧告を受け、わが国においては1974年、厚生省薬務局長通知「医薬品の製造および

品質管理に関する基準」により医薬品GMPの考え方が本格的に導入された。当時東京オリンピックを契機にわが国の産業界は高度成長期を迎えており、各製造業の生産部門においても生産性、品質ともに飛躍的な発展向上を続けていた時期である。製剤工場としては、GMPの概念にハード面で合致させるべく、動線計画・空調設備・建築仕上げ材料の検討など設備の対応が始まり、また省力化やミス防止の観点から、各機器の自動化やハンドリング装置の導入が部分的に始まった。

その後、医薬品工場のソフト、ハード共に基準への適合対応が図られ、GMPは1980年に厚生省令として公布され、遵守事項となった。日本国内においては製造業のFA化が推し進められている時期であり、医薬品工場にも自動化が次々と導入され始めた。GMPに求められる概念がようやく目に見える形で工場計画に反映されるようになったのがちょうどこの時期かと思われる。この時期には日本国内で製造業のFA化が推し進められており、固形製剤工場においても自動化が次々と導入され始めた。

医薬品施設のFA化においては、エーザイ(株)の川島工園の製剤工場固形製剤工場建設で、MES（製造管理システム）を導入し、搬送手段としてAGV（無人搬送車）を採用した医薬品工場初の本格的なFA化工場を完成させた。生産方式は中間製品をAGVで搬送し、各工程でリフター等を介して持ち上げて投入する水平方式と呼ばれる生産システムである。この生産システムは、物がプロセス機器間を人手あるいは持ち上げ機等を介して「ピョンピョン」と移動することからカンガルー方式とも言われている（Fig. 1、2）。この搬送手段にAGVを採用した生産方式はその後も多くの医薬品工場において採用され、固形製剤工場の自動化、効率化に大きく寄与したエンジニアリング技術であると考えている。

1990年代には、少品種多量生産型工場として無人化・リードタイムの短縮化を目指し、各工程をパイプで連結したパールチェーン方式と呼ばれる生産方式

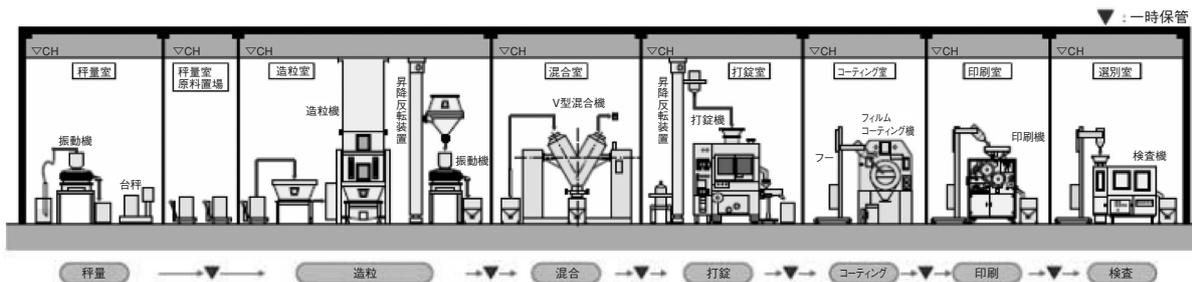


Fig. 1 カンガルー方式概念図



Fig. 2 カンガルー方式（容器リフターを使用）

の工場計画に取り組んだ。弊社においても、当時の協和発酵工業(株)の宇部工場、第一製薬(株)の高槻工場など、パールチェーン方式の工場を建設した（Fig. 3、4）。第一製薬(株)のプロジェクトでは、10年後も色褪せない工場を目指し、第一製薬(株)と共に最新技術を徹底的に追求し自動化に取り組んだ。パールチェーン方式による中間製品在庫を持たない一貫ラインとして魅せる工場を目指し、CI活動の一環として専用見学者通路にて全工程が見学できるように計画した。

法規制の面からみると、1994年には省令改正によりGMPは医薬品製造業の許可要件となり、これに伴いバリデーションもソフト面の対応として義務化されたため、工場計画段階から設計、施工、試運転とIOQ、PQの連携が強くなり結果として高稼働率、高品質の生産体制の構築に結びついていったと考えられる。その時期の国内経済はバブルが崩壊し、少子化が始まり、より一層の高齢化社会への対処の必要性が叫ばれ、成長を続けてきた各産業にとって21世紀に向けた変革が求められていた。医薬品業界においてはグローバル展開の重要性が高まり、海外メーカーの日本市場への参入拡大など、国内外における長期的戦略

が製薬企業を左右する状況となりつつあった。

2000年代には医薬品業界における環境変化の中で、工場計画に大きな影響を与える法規制の変化があった。それが2005年の改正薬事法の施行である。この改正薬事法で医薬品上市時の承認が「製造承認」から「製造販売承認」へ移行したことで、製薬企業に製造設備の保有義務がなくなり、全面的な外部製造委託が可能になった。この法改正により製造販売業や委委託形態の多様化が促され、また製造部門の統廃合もより一層加速していくと考えられる中、生き残りをかけた大型工場の建設事例が増加した。そのような環境下で医薬品工場における多品種生産などのフレキシビリティの向上、生産効率の向上のニーズがさらに高まり、特に固形製剤工場における生産システムの変化に大きな影響を与えた。

そのなかで生まれたのが、スタックークレーンを搬送手段としてクリーンルーム内に採用したプランである（Fig. 5）。弊社では3次元フローベインシステム（Fig. 6）と呼んでいるが、2004年竣工の明治製菓(株)小田原工場5号館で初めて採用した。明治製菓(株)小田原工場はそのほかにも、各製造室へのワンウェイ動線や、医薬品工場としては日本で初めて免震構造を採用するなど革新的な工場であった。

ここからは、近年多くの案件で採用されているフローベイン自動搬送システムについて詳細に紹介する。固形製剤の場合、粉体ハンドリングによる運用が生産効率に大きく影響する。原料や中間製品、製品の重量物搬送は作業負荷が大きい。フローベイン搬送はこれらの搬送の自動化に適したシステムであり、クローズド化された運用が可能なので、異物混入防止の面でもメリットがあると同時にフレキシブルな生産に対応可能となる。最新のフローベイン自動搬送システムではさらに技術展開を図り、製剤化の各工程間搬送をスタックークレーンで行う自動化も導入されている。スタックークレーン方式を採用するメリットとしては、

- ・3次元で移動するので、搬送リードタイムを最短にすることができ、効率的かつフレキシブルに原料、

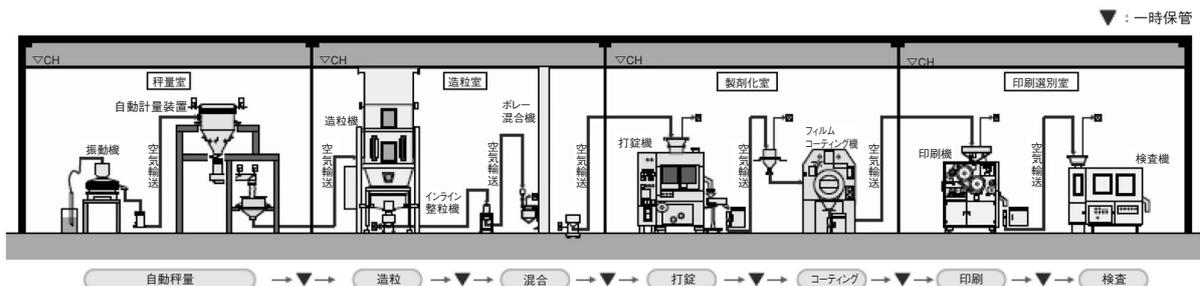


Fig. 3 パールチェーン方式概念図



Fig. 4 パールチェーン方式（空気輸送により工程間を接続）

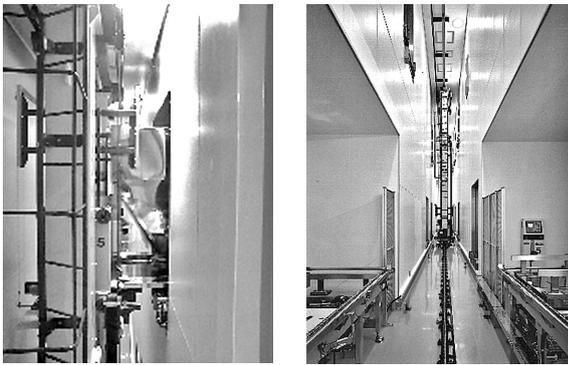


Fig. 5 スタッカークレーン搬送

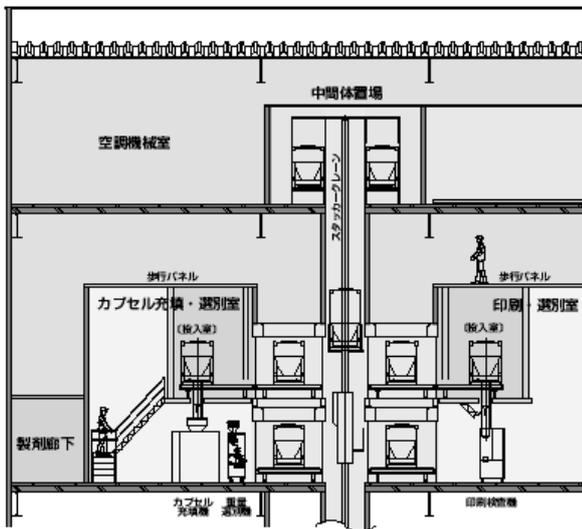


Fig. 6 3次元フロービンシステム概念図

中間製品がハンドリング可能となる。

- ・エレベーションを自由に設定できるので、レイアウトに自由度がある。
- ・現在主流となっているワンルームワンマシーン方式に対して効率的な搬送を実現でき、各生産機器の稼働率を向上させる事ができる。
- ・人と物の動線分離により安全性の向上、クロスコン

タミの防止を図ることができる。

- ・ITシステムと連動した人為的ミスのない高度な生産管理ができる。
- ・スタッカークレーンの採用により搬送システムの信頼性が向上する。

などの点が挙げられる。すなわち、搬送にかかわる人的負荷を削減し、さらに生産上の人為的なミスをなくすという観点から、少ない作業負荷で高品質な製品を製造することができるということになる。

このような多くのメリットから、近年この方式が多く採用されてきていると考えている。

このスタッカークレーン方式の採用を重ねるなかで、自動秤量システムやバルーン式緩衝シュート、スタッカークレーンのクリーン化対策、水洗可能なコンベアなど多くの要素技術を開発し、現在もより一層効率的で高品質のスタッカークレーン方式の生産システムの構築を行っている。

2 固形製剤工場の医薬製造工程の高度化の流れ

医薬製造現場における製剤機器については、製剤試験を実施しながら目的に見合った装置を採用する方向で徐々に高度化を進めてきた。同時に無人化・省力化、安定稼働、生産効率向上、工場内外の安全性確保、フレキシビリティなどの製薬企業独自のテーマを追求する流れの中で製造機器単体の自動化・システム化、製造装置の高速化、装置洗浄切替性の向上、装置のクローズド化、ハンドリング装置の自動化・連動化などが改善されることで高度化が進んできている。

一方、医薬製造現場におけるソフト面の対応については、人の関与をいかに少なくして人為的ミスを防止するにかかっており最近の新工場では本社の統括管理システムとリンクした製造管理システムを導入してSOPのIT化、品質記録の一元管理化、ペーパーレス化、ID情報管理などを行うことが主流となってきている。

ここで、固形製剤工場における最近の動向および将来展望について簡単に紹介する。

(1) 前処理・秤量

この工程の従来からの課題は主に、労働環境改善、自動化・省力化、人為的ミスの完全排除の3点があげられる。労働環境改善に伴う対策としては製造室内にクリーンブースを導入して、外・内部汚染の防止、品種切替作業性の向上を図るなどの方策がとられている。また自動化・省力化の方策として全自動秤量シ

テムを採用する例もある。全自動秤量システムも、従来の固定ホッパー方式から移動式容器を使用したフレキシブルな方法が採用されており、弊社においても、前項で紹介したようにフロービンの自動搬送方式と連動した、FTF（フロービン・トゥ・フロービン）自動秤量システムを開発してきた。

(2) 造粒・コーティング工程

造粒・コーティング工程の自動化技術についてはかなり成熟した感があり、費用対効果に応じて自動化レベルの設定（CIP 自動洗浄対応、品質管理データの自動収集、終点管理など）を行い、機種・システムを選択することになる。

近年では乾燥工程における NIR を利用した終点管理なども導入されてきているが、造粒、コーティング工程は他工程に比較し制御項目も多いことから、今後機器メーカーは PAT を導入した品質向上などの差別化する技術を追究することとなるであろう。

(3) 混合工程

混合工程については、最近のフロービンシステムの流行により、容器脱着方式が今後も主流となるであろう。機能的には、多品種生産対応から容器の形状も複数となるので数種類の容器を同一の混合機で対応する形となっている。また混合機自体が完全なクローズド化システムを確立できるので、機器台数を最小とし部屋の稼働率の向上に繋げることも可能になる。ただし、混合均一化が図れない製剤もありうるので、採用にあたっては事前のテストなど導入検討が必要となる。

(4) 打錠工程

打錠工程については近年、生産能力の向上、生産切替性の向上を図るという目的で高速打錠、回転盤脱着方式が広く採用されてきている。高速打錠機の採用は錠剤形状、物性などに配慮して、安定稼働領域での生産体系を確立することで可能となるが、回転盤脱着方式については、操作切替性、安全性から逆に採用を見送るケースも発生している。

(5) 検査・印刷工程

錠剤の印刷・検査選別工程は、微細で詳細な印刷が可能な機器の開発や、カメラ精度の向上に伴う検査精度の向上など、近年も多くの新技術が出てきており、今後も新機種が多く出てくることが想定される。

(6) 充填・包装工程

充填・包装工程においては、包装資材のロボット化による自動供給、包装資材の改善による同一ラインでのマルチ対応などが追究されてきた。今後も、充填・包装機の自動化・高速化、自動サイズチェンジ、包装機のマルチ対応、包装資材の自動供給システム、シートの系外搬送システムなどがさらに検討され、夜間自動包装も近い将来実現可能と期待される。

(7) 工程内ハンドリング

すべての工程において使用する、粉体・並びに錠剤のハンドリング技術も多く開発されてきた。粉体のハンドリングに関しては、空気輸送を採用したり、容器と機器間の接続装置を開発するなどクローズド化が追究されている。また、錠剤のハンドリングにおいては、口腔内崩壊錠の増加などにより、一層のソフトハンドリング技術が必要になっており、弊社においても接粉部・接錠部に使い捨てのポリエチレンライナーを採用したバルーン式緩衝シュートなどを開発している。

(8) 容器自動洗浄工程

容器自動洗浄工程については、洗浄機単体、洗浄履歴管理システムともに技術的に確立されていて、今後もこの傾向が続き、大幅な変更はないものと考えられる。むしろ、省エネルギー対応、排水負荷の軽減などの環境対応からのその他付帯機器の改善が図られるものと推察される。

3 IT化

固形製剤工場において IT 化を推進する手法として、生産設備と搬送設備を組み合わせた最新の医薬品生産方式に、MES（Manufacturing Execution System）と呼ばれる情報システムがある。

MES は、GMP 対応の製造指図記録管理などの MES 必須機能、作業員への指示を行う電子 SOP 機能に加え、自動倉庫管理などの搬送管理機能を持ち、さらに生産機器との接続のためのシステム（SCADA）と一体化したシステムとして一般的には構成される。

以下に主な機能を示す。

- ・ 日程計画管理…生産日程、製造予定の管理を行う。上位に生産管理システム等が接続される場合は、上位からの計画の受信等も行う。
- ・ 製造管理…製造指図の発行・承認や製造指図書の発行、製造記録や作業記録の確認・承認、製造記録書

の発行、上位システムへの実績の送信を行う。

- ・作業管理…電子 SOP による作業員への指示、作業実績の自動記録を行う。生産設備からの出来高データやプロセスデータの収集、搬送設備への搬送指示なども電子 SOP より操作される。
- ・秤量管理…秤量指図管理、秤量室や秤量器の割付、秤量作業管理、秤量実績の管理を行う。
- ・搬送管理…自動倉庫の管理、搬送設備の管理、原料資材の入荷および中間品管理、工程内容器搬送、製品の出荷管理などを行う。
- ・生産機器管理… LAN 接続した生産機器に対し、製造条件の送信やプロセスデータの取得を行う。
- ・在庫管理…倉庫および現場の原材料、中間品、製品の在庫を品目、ロット、個装単位で管理を行う。
- ・システム管理…作業員のセキュリティ管理としてアクセス権や指図承認などの業務権限対応などを管理する。

これらを取り入れることで、製造作業員によるミスのない運用が可能となり、かつ生産管理上のスケジューリングが正確に行われるというメリットがある。

4 ケミカルハザード対応施設

全項までで一般固形製剤の変遷について述べてきたが、次に近年、高活性医薬品の開発が進んだことにより建設が増加してきているケミカルハザード対応の施設について触れてみたい。ここでは、ケミカルハザード対応の固形製剤工場における最近の動向について簡単に紹介する。

(1) 封じ込めの考え方

ケミカルハザード対応の医薬品製造設備は Fig. 7 に示すように、生産設備を 1 次バリア、建物外を 2 次バリア

リアと考えバリアを構築している。固形製剤設備では 1 次バリアを最陰圧に、2 次バリアを外部より陰圧に保ち、ケミカルハザード物質を 1 次バリアである生産設備内に封じ込める。万一、1 次バリアから漏れいした際にも 2 次バリアにて封じ込め、他の工程や外部に漏れいがないように対策を行う。2 次バリア内は、空調設備とエアロック室等により、製造室を周囲よりも陰圧になるように設定する。原則として 2 次バリアからケミカルハザード物質を持ち出さないよう、更衣手順や原料、中間製品などの受け渡しなどの運用方法を計画される。2 次バリアがブレイクした際の対応は非常に大がかりなものになるので、2 次バリアの維持は重要になる。免震装置を採用したり、無停電電源装置等を入れるなど、異常時にも封じ込め装置の運転を維持するシステムの採用も検討される。

(2) 生産設備について

ケミカルハザード施設においては生産設備での封じ込めを 1 次バリアと考えるので、機器本体を陰圧にして使用したり、アイソレータの中に機器を入れる事などにより、陰圧のバリアを構築している。この陰圧のバリアは、原料の投入、製造、排出から洗浄が完了するまで維持する必要がある。そのため原料の投入や中間製品のハンドリングはバッチサイズや生産量に応じて、IBC とスプリットバルブの組み合わせやグローブボックスとバグインバグアウト又は RTP ポートの組み合わせを選択する。また洗浄についても、自動洗浄、又はグローブを使用した洗浄を行うなど、粉体が暴露しないように対策をとることが必須になる。このような要求条件に対応した封じ込め対応の製剤機器は多数販売されるようになっているが、特別なカスタマイズが必要であったり、一般製剤用機器の改造や新しい機器の開発が必要になるケースがまだまだ

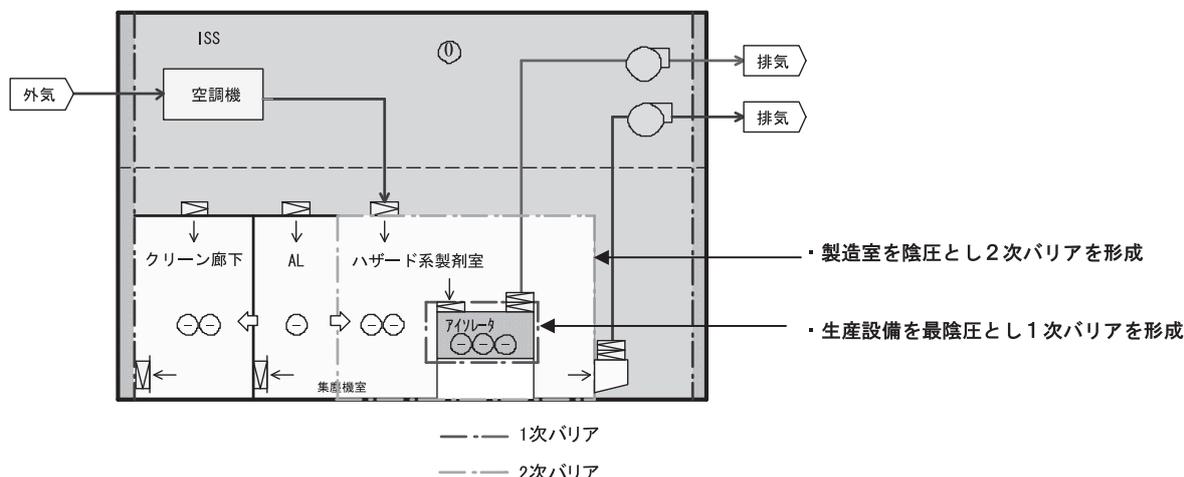


Fig.7 固形製剤施設 バリア構築概念図

多い。機器の仕様を決定するにはリスクアセスメントを行い、使用する条件に合った設備、仕様を計画する必要がある。

(3) 施設性能の評価について

施設が完成した際に実施するバリデーションの中に封じ込め性能を確認する検査を実施する。ISPEが発行するガイドライン「製薬機器の粒子封じ込め(コンテインメント)性能評価 The Standardized Measurement of Equipment Particulate Airborne Concentration (SMEPAC)」を参考に評価方法を決定する。作業員への暴露量の評価として、機器毎に空气中浮遊粉塵濃度をラクトース等を用いて測定し、機器の設計仕様を満たすことを確認する方法と、ターゲットとなるAPIに類似した物理的性質を持つ代用薬を使用して実際に生産を行い、作業員の吸引量が1日当たりの許容暴露量以下となることを確認する方法がある。機器の性能確認や試作機のテスト等では前者を、生産設備として完成し、工程全体を評価する際は後者にて評価することが多い。

また、患者への暴露量の評価として、洗浄後の残留評価を行い、次バッチへのクロスコンタミが許容値以下であることを確認する。スワブテストによる面積当たりの残留量と機器の表面積から装置への残留量を求め、錠剤・カプセル等、患者が1日当たりの用量中のコンタミ量が1日当たりの許容暴露量以下であることを確認する。

5 地震対策

(1) 地震対策の考え方

医薬品供給の社会的義務を担う製薬企業において、事業継続管理は近年重要性が非常に高まってきている。医薬品企業にとっては、事業継続管理の要素としてパンデミック対策などが挙げられているが、医薬品

施設エンジニアリングにおける事業継続管理では、やはり地震対策が非常に大きな要素であろう。先の東日本大震災では、医薬品製造施設においても多くの被害が発生し、地震による生産機能への影響が大きくクローズアップされた。製造の核となる生産機械や建物、インフラまで、いずれか1つでも機能を発揮しない場合には生産停止となり1企業への影響だけでなく、多くの関連企業の実業に影響がでることがわかった。製薬企業の場合、生産停止による製品在庫不足が直接人命にも影響を与え大きな社会問題となってくる。したがって社会的責任は重大である。

地震対策なども対策を行う事により当然費用が発生するので、すべてを完全に対策するとなると非常に大きなコストがかかることになる。そのため施設計画においては、「業務分析」「被害・影響度分析」「対応力分析」「減災対策」を踏まえ、守るべき対象の優先順位の設定や、復旧までの時間などの目標設定を実施し、その目標に対応した業務・生産能力の復旧対策を行う事が重要になる。

(2) 建物の地震対策

上記で述べた目標設定にあわせ、建物の地震対策として耐震構造や免震構造などの構造計画が検討される。耐震構造は一般的に採用されている構造であり、建物としては安全になるが、内部の設備機器や生産機器などの建屋内部の施設の対策が不十分な場合は、大きな被害が発生する事になる (Fig. 8)。そのため医薬品施設に耐震構造を採用する場合は、建築だけでなく設備機器や生産機器も含めた総合的な耐震対策を実施することが求められる。

また、免震構造は建物が受ける応答加速度を低減させることで建物本体の損傷を抑えると同時に、建物内部の施設の安全性も同時に確保する事ができる (Fig. 9)。先の東日本大震災においても免震構造の有効性が示されたこともありニーズは大きく高まって

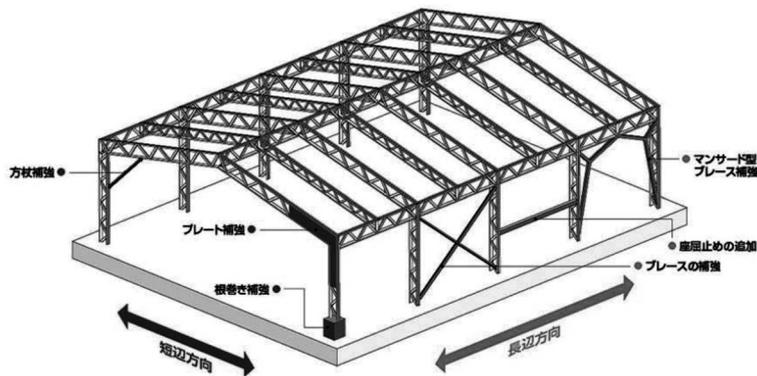


Fig.8 耐震構造

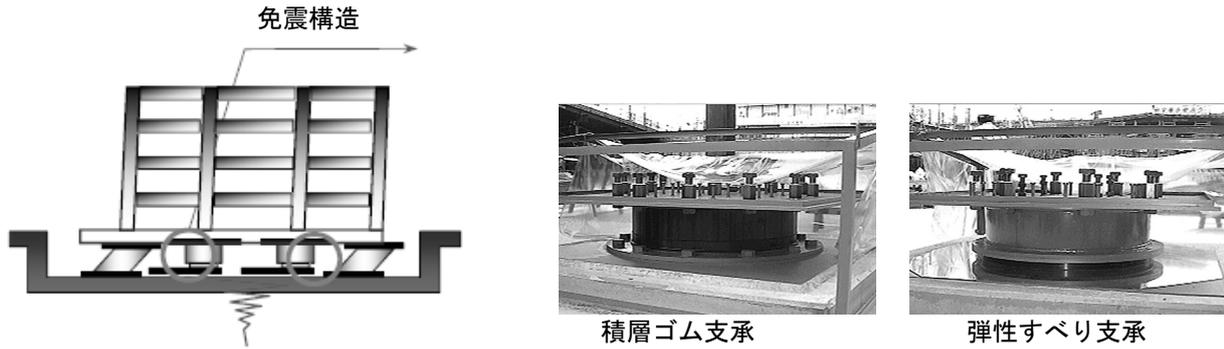


Fig.9 免震構造と免震装置

Table 1 東北太平洋沖地震における立体自動倉庫の被害状況（震度5強以上地域）

被害状況	自動倉庫高さ			合計
	30~20m	20~10m	10~3m	
格納物の大規模な落下による被害	4.8	6.1	4.9	15.8
格納物の軽微な落下、荷ずれ	6.1	9.8	20.8	36.6
特段の異常なし	4.8	15.8	26.9	47.5
合計	15.7	31.7	52.6	100.0

(某搬送メーカーデータより)

20m 以上の 30%にあたる施設で大規模な被害発生

10m 以下の 90%の施設が大きな被害なし。

きている。

(3) 自動倉庫の地震対策

東日本大震災においては、製造施設だけでなくいわゆる自動倉庫においても多くの被害が発生した。被害の内容としては自動倉庫そのものの構造的な被害ではなく、製品の落下や、落下した製品による機器の損傷が主なものであった。またメーカー調査による震度5以上の地域の立体自動倉庫の被害状況を、Table 1 に示す。この調査によると 10 m以下の高さの自動倉庫においては約 90%の施設が被害なしであったのに対し、20 m以上の規模の物では 30%の施設で大規模

な被害が発生している。立体自動倉庫の特性上、保管効率を高めるために高層の施設となることが多くなるため、対策を実施する事が必要になる。その為弊社においても、既存の自動倉庫にも対応可能な制震ダンパーなど、地震対策についても開発を進めている。

■ おわりに

ここまで、我々が取り組んでいるエンジニアリング技術の一部を紹介してきた。今後も様々な課題の解決に取り組む事により、医薬品工場エンジニアリング技術の進歩に貢献できれば幸いである。