

日本発のコンテインメント技術

New Containment Technology Developed in Japan

磯部 重実、齋藤 憲一、平井 由梨子

Shigemi ISOBE, Norikazu SAITOU, Yuriko HIRAI

フロイント産業株式会社

FREUND CORPORATION

■ 要旨

コンテインメント技術とは、産業衛生の観点から、薬理活性の高い物質により作業者が汚染されることを防止する、いわゆる封じ込め技術である。この技術は、主に欧米で積極的に開発されてきた。そのため日本国内における納入事例では、海外製の装置をそのまま導入したような例が多く、独自の発展を遂げている国内の製剤技術にそぐわないことがあった。われわれは、これらの事情を勘案し、国内の製剤技術の実情に即した仕様、必要十分な封じ込め性能と作業性を両立した仕様を確立した。本報告では、流動層造粒乾燥装置および錠剤コーティング装置のコンテインメント対応仕様、特に日本国内の製剤技術の実情に即した技術について紹介する。

■ Abstract

Containment technologies, so-called barrier technologies, are to protect workers from being exposed and polluted by high potency active pharmaceutical ingredients from the point of view of the industrial hygiene. These technologies have actively been developed in the West. Since apparatus developed in the West has been installed without adaptation, it wasn't somewhat suitable for the unique Japanese pharmaceutical technologies. Taking this situation into consideration, we have established our own specification which is consistent with the containing capability at necessary and sufficient level as well as easy operation. This report is to introduce the specification for fluid bed dryers and tablet coaters, especially conforming to the actual situation of the current domestic pharmaceutical technologies in Japan.

1 はじめに

高活性薬物取扱い時の要諦としては、作業員保護、交差汚染防止、環境保護の3項目が挙げられる。コンテインメント対応装置に求められる条件としては、装置自体の密閉性が高いこと、曝露の危険なく装置の操作が可能であること、部品の着脱、洗浄を微粉の飛散のない状態で行えること、が重要になる^{1,2)}。これらの技術は、主に欧米で提唱され発達した技術であり、日本より先行していたと言わざるを得ない。そのため、日本国内でも海外製の装置をそのまま導入している例が散見される。ところが、海外製の装置では、独自の発展を遂げている国内の製剤技術にそぐわないこともあり、問題となることがあった。また、高い封

じ込め性能を求めるにしたがって、一般に作業性が犠牲になりやすく、装置の価格も割高となる傾向がある。これらの事情を勘案し、日本国内の製剤技術の実情に即した仕様、かつ作業性を犠牲にすることなく、必要十分な封じ込め性能を有した装置が求められるようになってきている。

本稿では、当社の流動層造粒乾燥装置（以下、流動層装置と略す）および錠剤コーティング装置それぞれについて、国内の製剤技術に即した日本独自のコンテインメント技術を報告する。

2 流動層装置

2.1 カートリッジフィルターの採用^{3,4)}

■ Keywords ■ containment, fluid bed granulator, tablet coater

流動層装置には、粉末が系外に飛散することを防止するため、装置内上部にフィルターが内蔵されている。欧米におけるコンテインメント対応流動層装置では、粉末飛散防止用フィルターとして、金属製の採用が多い。金属製フィルターは、装置内での高圧洗浄が可能のため、作業保護の観点から採用されてきた。しかし、流動層装置の主な用途は、欧米では攪拌造粒機による造粒品の乾燥が主流であるのに対して、日本国内では打錠用顆粒の造粒が中心という違いがある。金属製フィルターは従来のバグフィルターに比べ、ろ過面積が少なく、目詰まりしやすいという欠点がある。欧米のように造粒物の乾燥用途では何とか使用できても、造粒用途では、逆洗による払落し性能が十分でなく、従来のフィルターを使用した装置と同等の品質の製品を製造できず、実用性に乏しいとの評価がある。当社では、流動層装置本来の造粒性能を損なわないフィルターとして、カートリッジフィルターを選定し、その洗浄性能を大幅に改良することを可能とした。Fig. 1 にカートリッジフィルターの外観を示す。

カートリッジフィルターは、ポリエステルの不織布を用い、ブリーツ構造を有した、捕集効率と取扱性に優れたフィルターである。十分なる過面積を確保するために、ブリーツの枚数を多くすることが望ましい。しかし、ブリーツの間隔が小さくなると、ブリーツ同士の接着という問題が懸念されるので、ろ布表面にディンプルとよぶ凹凸加工を施すことで、効果的な払落しを可能にした。ブリーツ枚数を多くし、フィルター1本当当たりのろ過面積が大きくなった結果、フィルターの本数を従来の数十本から、4本まで少なくすることを可能としている。Fig. 2 に大型の流動層装置に採用した例を示す。

コンテインメント対応装置に適用するために、カー



Fig. 1 カートリッジフィルター外観



Fig. 2 大型装置への採用例 NFLO-300SJC 型

トリッジフィルターのブリーツ内部まで、装置内で確実にウェットダウンする方法（水で湿らせることで、取り外し時の粉末飛散を防止する方法）の技術開発が必要になった。当社では、それぞれのフィルターに接続方向に洗浄水をスプレーすることで、フィルターを回転させて装置内でウェットダウンを行う方法を開発した⁵⁾。これをリボルバー洗浄と呼んでいる。フィルター本数の削減は、交換などの作業性に優れるだけでなく、確実なウェットダウンにも有利である。Fig. 3 にリボルバー洗浄の概略図を示す。

ウェットダウン後、フィルターを確実に洗浄する手段が必要になる。新しく開発した洗浄手段として、装置内での溜め洗い洗浄を行う手段^{6,7)}と、専用の洗浄装置にて洗浄する手段^{8,9)}がある。溜め洗い洗浄は、装置内に洗浄水を溜め、バブルジェットや超音波で洗

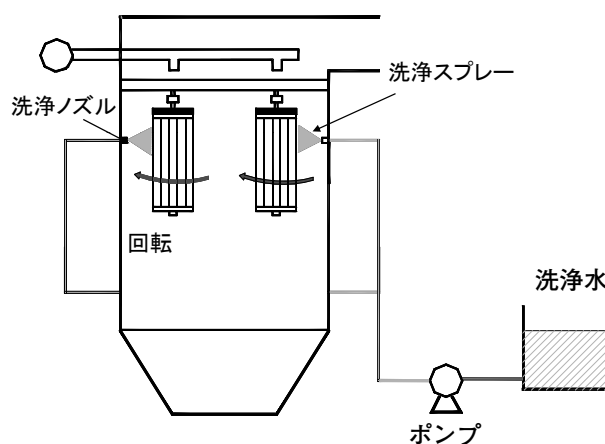


Fig. 3 リボルバー洗浄

浄が行え、装置内で完結する利点がある一方、装置の大型化に伴い、洗浄水量が増加する欠点があった。専用洗浄装置では、タンク内に貯水した洗浄水にフィルターを浸漬させ、圧縮空気を噴射することでフィルターを回転洗浄し、使用水量を抑えつつ効率よく洗浄することが可能である。洗浄バリデーションも容易となり、高い評価を得ている。これら洗浄方法については、お客様のご要望に応じて選択可能である。**Fig. 4** にカートリッジフィルター洗浄装置の概略図を示す。

2.2 缶体シール

流動層装置の缶体間接合部には圧縮空気を利用したUシールや膨張シールが使用されている。従来装置では、気密状態を保持した状態でシール面と缶体フランジ間の洗浄は困難であった。当社では、密閉性と洗浄性を確保するため、Uシールを二重にしたWシール構造を考案し¹⁰⁾、採用している。造粒運転時と洗浄時でシールを切り替えることで、装置の密閉性を保持した状態で、シール面の確実な洗浄が可能である。**Fig. 5** にWシール構造の模式図を示す。

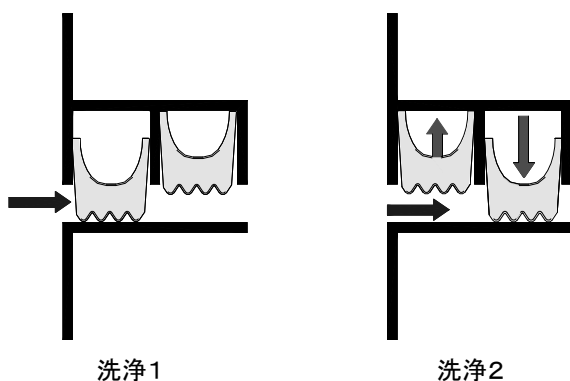


Fig. 5 Wシール構造

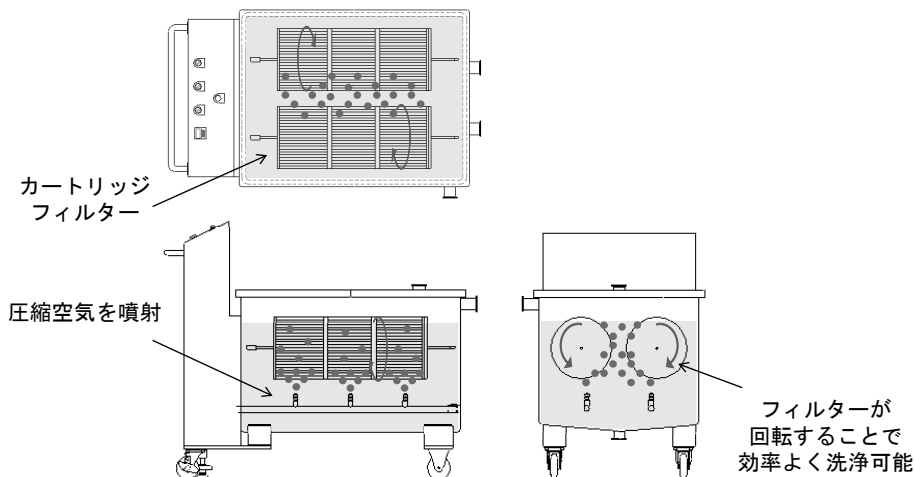


Fig. 4 カートリッジフィルター洗浄装置

2.3 投入・排出、サンプリング

運転操作において粉じん飛散による曝露リスクの高い作業として、原料投入・製品排出およびサンプリングがある。原料投入・製品排出には空気輸送または重力落下を利用し、取り合い部は、コンテインメントバルブを使用する。サンプリングについては、近年、非接触のPATツールの提案が盛んだが、従来通りのサンプリングを行いたいという要望は多い。当社では、**Fig. 6** に示すようにサンプリング部にグローブボックスを接続する方法、シール性の高いサンプリングツールを使用する方法などから、取扱い物質と作業のリスクを評価して、適切な仕様を選択できる技術を確立した。

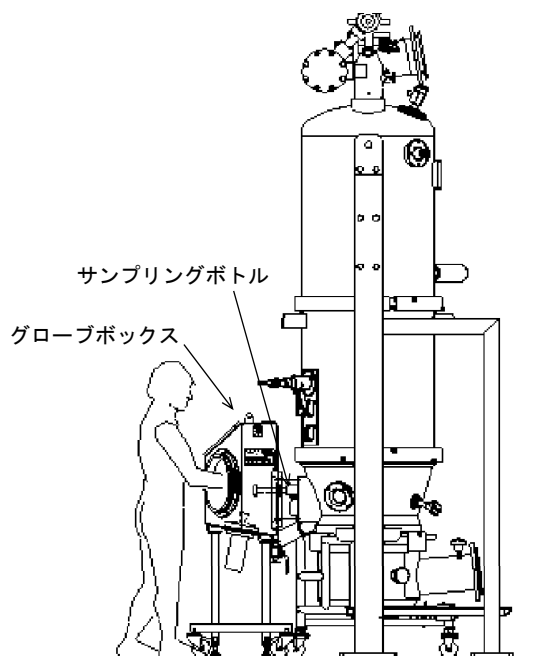


Fig. 6 グローブボックス装着によるサンプリング

2.4 12bar 耐圧仕様

近年、欧米では、流動層内部で爆発が生じた際にも爆発圧力を装置内部で封じ込めることができる 12bar 耐圧仕様が一般的となっている。万一の爆発時であっても燃焼物を大気中へ放出しない、環境を汚染しない装置として、爆発放散口の無い構造を採用している。日本国内でも、2012 年、厚生労働省が必要な条件を満たした流動層装置には、爆発放散口の設置を免除すると通知しており、2013 年 2 月、当社が国内で初めて製薬会社への設置を認められた^{11,12)}。先行する欧州の規格に準拠して装置の耐圧設計が行われているものの、特殊ステンレス鋼を使用して強度を確保している欧州の装置に対し、当社の装置は、汎用されている SUS316L 鋼を用いて強度を確保できるようにしている。また、その安全性を担保するために実際に爆発実験を行い、封じ込め性能を実証している。Fig. 7 に 12bar 耐圧流動層装置の外観を示す。



Fig. 7 12bar 耐圧流動層装置の外観

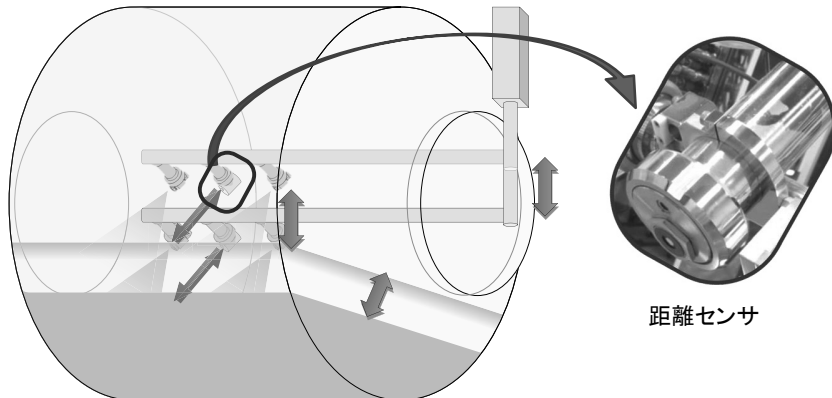


Fig. 8 スプレーガン高さ自動調節機構

3 錠剤コーティング装置

錠剤コーティング工程は、原料の混合、粉碎操作や流動層装置の造粒操作と比較し、粉じん飛散による曝露リスクは大幅に少なくなる。したがって、錠剤コーティング装置には密閉性の高さもさることながら、密閉状態で運転操作が可能であること、交差汚染のない洗浄を行えること、が重要になる。以下に当社の錠剤コーティング装置におけるコンテインメント技術を報告する。

3.1 スプレーガン高さ自動調整

錠剤層とスプレーガンとの距離は、コーティング品質に影響を及ぼす重要な要因である。このスプレー距離については、実際にコーティングパンを回転させ、錠剤を転動させた状態で測定することが望ましい。ところが、回転するコーティングパン内に手や体を入れたり、治具を用いて測定したりすることは非常に危険であるばかりでなく、このような方法ではコンテインメント装置として成り立たない。当社では、自動的にスプレーガン高さを系外から遠隔調整する技術を実用化しており、特許を取得している¹³⁾。具体的には、Fig. 8 に示すようにガンホルダに距離センサを装備し、錠剤面との距離を測定しており、コーティングパン外側には、ガンホルダを昇降させる機能を有している。コーティングパン回転中に遠隔で操作できることで、装置を開放することなく、再現性良くセッティングすることが可能である。

3.2 サンプルング

コーティング運転中のサンプルングもスプレーガンの高さ調整と同様に密閉状態で行う必要がある。サンプルング量も毎回ほぼ一定量であることが求められることが多い。当社では、吸引式のサンプルング装

置を採用し、容易に安全なサンプリングができる技術を開発した¹⁴⁾。Fig. 9 にサンプリング装置の概略図を示す。サンプリングパイプを旋回、錠剤層に埋没させ、一定量の錠剤をすくい取った後、圧縮空気を利用したエジェクターにより回収する。錠剤に同伴させて吸引したエアは装置内に戻す機構となっており、室内に開放することはない。サンプリングされた錠剤は、Fig.10 に示すように、連続式のビニルバックを用い、ヒートシールによって密封、切断することで回収される。洗浄方法については、コーティングパン内に溜まった洗浄水をサンプリング操作と同様に吸引することで配管内がウェットダウンされ、分解洗浄が行われる。

3.3 洗浄他

コーティングパンを収容しているパン室の構造には、モノコックボディと呼ばれるボルト、ナットを一

切使用しない一体構造を採用する場合もある。わずかな隙間に入り込む残留物のリスクを排除し、可能な限りシールする部分を少なくすることで、交叉汚染のリスクを回避している。また、側面等に配置する点検扉などには膨張シールを使用することで密閉性を確保している。

また、パン室下部をシンクとし、溜め洗いをを行うことで、高活性排水を最小限にとどめることができる。また、近年主流となりつつある全周パンチングパンを採用したモデルでは、パン外周にジャケットと呼ばれる通気ダクトがなく、洗浄後の確認も容易に行える。

4 ラボスケール装置

流動層、錠剤コーティング装置とも、ラボスケールであれば、装置全体をアイソレータ内に収納することが可能となる。グローブ越しでも作業しやすいよう

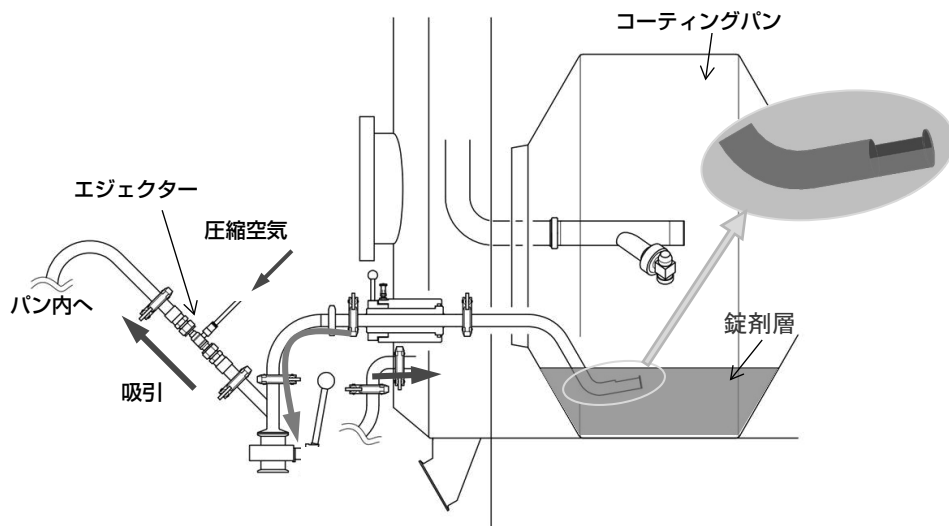


Fig. 9 サンプリング装置

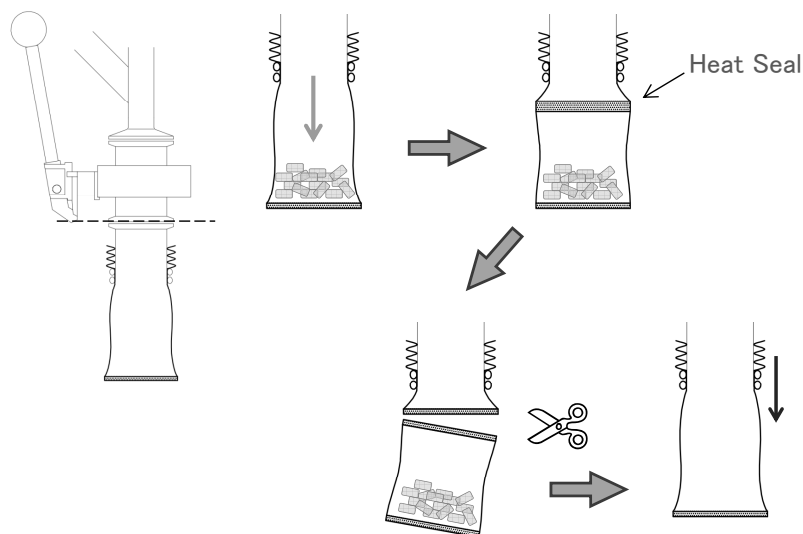


Fig.10 サンプリングバッグ

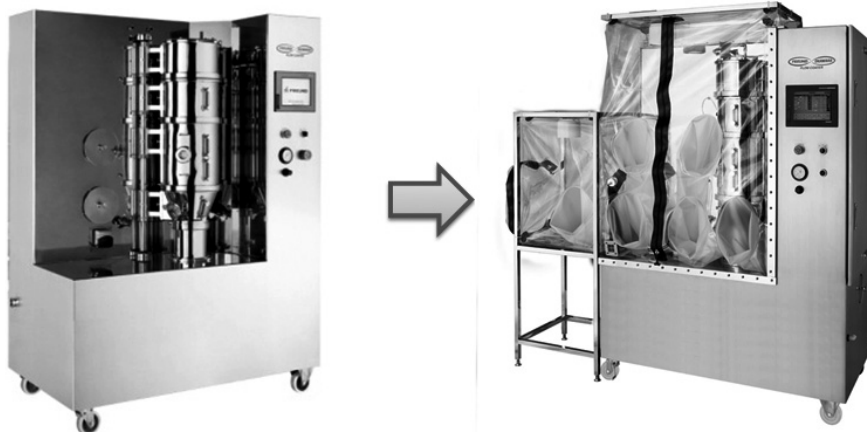


Fig.11 フレキシブルアイソレータ装着例

に、装置本体の取外し箇所には、ローレットネジなど大型の部品を使用し、分解・組立が容易となるような工夫がなされている。また、本体、洗浄ノズルやグローブの配置などは、モックアップ（模型）を製作し、作業性を評価した上で最終仕様を決定している。ところが、作業員全員の体格に合わせたグローブの位置や数の設定は事実上不可能であり、一度決定した後の変更は困難である。さらに、アイソレータ内部の残留薬物により、交差汚染を懸念する声も聞かれる。当社では、ディスプレイのプラスチックバッグを使用し、バック内を簡易的に雰囲気制御したフレキシブルアイソレータを必要ときだけ接続する方法も提案している¹⁵⁾。フレキシブルアイソレータであれば、バックごとにグローブの位置や数を変更することが可能であり、バッグの交換によって交差汚染のリスクも軽減される。Fig.11 にフレキシブルアイソレータを装着した流動層装置のラボ機を示す。

5 おわりに

日本国内の製剤技術の実情に即したコンテインメント技術について報告した。封じ込め設備には、単に高い封じ込め性能を求めるだけでなく、リスクマネジメントに則り、必要十分な性能を見極めることが重要である。当社では、ラボスケールから生産スケールまで各サイズに渡ってコンテインメント対応装置を用意している。これまでは、新薬メーカーの治験設備への導入が中心であったが、近年、少量多品種を扱うジェネリック、受託メーカーでの受注も増加しており、コンテインメント対応装置の普及が広がっている。今後も当社の装置が製剤技術の発展に少しでも貢献できれば幸いである。

引用文献

- 1) 齋藤憲一、製剤機器のコンテインメント技術、製剤機械技術研究会誌 17, 50 (2008)
- 2) 平井由梨子、武井成通、流動層装置の封じ込めと洗浄技術、PHARM TECH JAPAN 24, 1273 (2008)
- 3) フロイント産業(株)、日本特許 第 4761711 号
- 4) 山中邦昭、流動層造粒コーティング装置用ポリエステルカートリッジフィルター、製剤機械技術研究会誌 14, 40 (2005)
- 5) フロイント産業(株)、日本特許 第 4734077 号
- 6) フロイント産業(株)、日本特許 第 4627051 号
- 7) フロイント産業(株)、公開特許公報 特開 2008-18297
- 8) フロイント産業(株)、日本特許 第 5100358 号
- 9) 森本泰明、平井由梨子、鶴野澤一臣、武井成通、流動層装置用バグフィルターの洗浄方法の検討、第 25 回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集 (2008)
- 10) フロイント産業(株)、国際特許出願 WO2007/145051
- 11) 厚生労働省労働基準局、基安安発 0208 第 2 号、乾燥設備に係る労働安全衛生規則第 294 条第 4 号の適用について (2013)
- 12) 武井成通、平井由梨子、磯部重実、流動層装置の爆発放散口が不要になる、製剤機械技術学会誌 22,37 (2013)
- 13) フロイント産業(株)、日本特許 第 5202778 号
- 14) フロイント産業(株)、公開特許公報 特開 2013-96717
- 15) フロイント産業(株)、実用新案登録 第 3183471 号