

コンテインメント（封じ込め）対応した錠剤機の開発

Development of a New Tableting Machine with an Easy-maintenance Containment System

大山 潤、佐藤 隆之、北村 直成、中岡 利宏

Jun OYAMA, Takayuki SATO, Naoshige KITAMURA, Toshihiro NAKAOKA

株式会社菊水製作所 技術センタ 開発部 技研課

Development Division, Technical Center, KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.

■ 要旨

錠剤機は、製剤機械の中でも部品点数が多く構造も複雑である。さらに封じ込め機内のハザード物質や部品の取り扱いには、アイソレーターに装備されたグローブを介して行わなくてはならない。今回のコンテインメント設計では、これらの制約条件下での部品交換、メンテナンス等のすべての操作が行え、部品の機内洗浄や、湿潤運用における汚染物質の拡大防止を可能とした。この専用機器設計によりオペレータの健康被害、交叉汚染を防止し、非定常状態でのリカバリーが容易なコンテインメント対応した錠剤機を実現した。

■ Abstract

Rotary tableting machine is built of many constructed parts and displays complicated appearance compared to other pharmaceutical equipment. Furthermore, hazard materials and parts handling in the containment machine must be conducted through the gloves equipped to the isolator. This containment design makes it possible to replace parts under these constrained conditions, to perform all of the operations such as maintenance, cleaning parts in tableting area and prevention of spreading of pollutant through wet operation. Through development of this dedicated equipment design, the containment tableting machine became realized, which prevents operators from injury of their health, can controls cross-contamination and makes it easy to recover from the non-steady state.

1 はじめに

医薬品は、必要とする患者には有効に作用する。それを必要としない患者や取り扱う医療関係者、特に大量に取り扱う医薬品製造の作業者が、意図せず摂取すると、副作用が強いと言われる抗ガン剤などを例とすると、吐き気、頭髪の抜け、味覚障害などの副作用だけが作用し、健康障害を引き起こす可能性が高くなる。

また、同一の装置で副作用の高い製品と、副作用が低い製品を製造するとき、前生産品の装置に残留した成分が、次製品に混ざり、交叉汚染を引き起こし摂取する患者に健康被害をもたらすリスクがある。こうした事故を防止するために、コンテインメント（封じ込め）設備はハザード物質が外に漏れないように混ざらないように封じ込めに対応した設備である。

2 開発背景

医薬品固形製剤の中でも高薬理活性な物質はわずかな量の吸引でも人体に有害であることから、厳格な封じ込めが要求される。具体的な固形製剤装置の要求仕様は、産業衛生要求の空気中に浮遊するハザード物質の許容量が OEL（Occupational Exposure Limits：許容曝露限界）を基本として管理区分での吸入量が、数値として規定されている。

OEL とは、曝露の主要な侵入経路である吸入に焦点をあて、環境中の浮遊物濃度（空気 1 m³ 当たりの質量）で表す。作業者が、1 日当たり 8 時間（40 時間 / 週）対象物質が飛散する雰囲気で行って、その労働をたとえ生涯続けたとしても、健康に対する悪影響が予想されない曝露濃度とする。

■ **Keywords** ■ rotary tableting machine, containment, glove, hazard, isolator, HEPA

OELを管理するに当たってはハザードレベルに応じて管理区分（カテゴリー）を設定する。管理区分として日本で一般的に使用されているものとして、Table 1に示すISPE（国際製薬技術協会）日本本部が発表した6段階の区分がある（Table 1）。

規定のテゴリー6に相当する一番厳しい $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下を例えると1辺が約100mの立方体の体積、100万 m^3 に0.1g、米粒5個をすりつぶして粉末にし、満遍なく隅々まで濃度均一になる様に拡散させ希釈しても上回ってしまうレベルである。

OELは運転状態で飛散測定をして、その漏れ出しを捕集測定したもので、打錠運転中の浮遊粉塵の漏れ出し量の運用基準値である。

3 コンテインメント設備で安全なのか

コンテインメント機の運転中封じ込めメカニズムとは、扉をしっかり閉めてフロアや集塵機で空気を吸い出し機内を陰圧状態にして外から内への気圧差を作り漏れを防止するものである。さらに作業終了後は、ウェットダウンと呼ばれる湿潤を行う。これは設備内に浮遊している粉塵を、湿潤させて粉立ちを抑制するものである。花粉や黄砂で見通しが悪くなった野外が雨によって洗い落され、すっきりと見通しが良くなることを想像すればわかりやすい。ウェットダウンが終われば設備は開放しても良いとする運用があるが、内部の粉末の残留度合いが規定されていない。つまりウェットダウンは粉立ちを抑えることが第一の目的であり、残留粉末の除去までは対処できない。

ウェットダウン後の部品は、別の洗浄場所に運ぶ際、ウェットダウンの湿潤水や残留した粉末状態は、フロアなどの機外に垂れ落ちる可能性がある。しかも清掃は目視確認を行うが、目視で確認できないレベルの飛散でも人体に有害なものである。さらに人や物に付着して汚染範囲が拡大する危険性もはらんでいる。

コンテインメント設備さえあれば安全ではなく、実際は多様な運用によりハザード物質が漏れたり拡散しないように考える必要がある。

4 新しいコンテインメント錠剤機の開発

従来のコンテインメント錠剤機の要求はウェットダウンに重点が置かれていた。しかし、高薬理活性で吸入時の影響（作用）が重篤な粉末を扱う場合、問題が顕在化してきた。そこでどのように残留粉末をなくせば良いのか、そのために何が必要か、その対応をするために作業が複雑にならないか、こうした事を念頭に置き新しいコンテインメント錠剤機（Fig. 1）の開発を進めた。

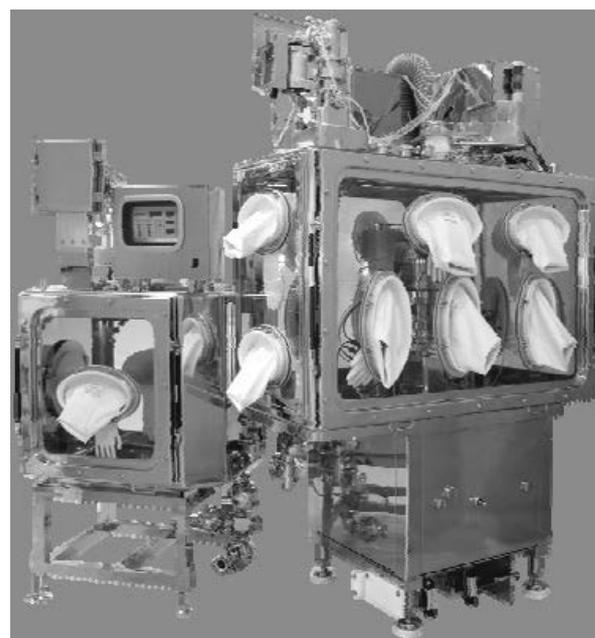


Fig. 1 AQUC-H コンテインメント錠剤機

Table 1 封じ込め運用の管理区分

許容値		カテゴリー					
		1	2	3	4	5	6
OEL：許容暴露限界 (8時間労働平均)	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	> 1,000	100~1,000	10~100	1~10	1~0.1	≤ 0.1
ADE (≒ PDE) 1日曝露許容量	/日	> 10mg	1~10mg	0.1~1mg	10~100 μg	1~10 μg	< 1 μg
許容付着量 (施設)	/100 cm^2	> 10mg	1~10mg	0.1~1mg	10~100 μg	1~10 μg	< 1 μg
目視残留限界	/100 cm^2	目視残留確認：可能			目視残留確認：不可		

4.1 グローブの装備とアイソレータ構造

コンテインメントの状況下では内部を陰圧にして汚染雰囲気が外部に漏れないようにする。作業を窓、または筐体壁に取り付けられたグローブを介して行うことになる。錠剤機運転中に行う主なグローブ操作は、以下のものがある。

- ・ 運転開始時の錠剤の重量・厚み設定・フィードシュー流量の調節・杵、臼の点検・交換
- ・ 杵、臼、部品、原料の出し入れ RTP・バグイン・バグアウト・多品目検討時の杵臼、粉末交換
- ・ バッチ間の飛散粉末除去（清掃）・打錠障害のリカバリ（付着など）
- ・ 湿潤前の杵、臼取り外し（防錆のため）

以上の操作を可能とするためには、多数のグローブが必要となる。それらを設置するスペースを確保するため、従来の支柱フレーム構造（Fig. 2）からステンレス筐体を被せる構造（Fig. 3）へと大幅に変更した。この筐体は一般にアイソレータ（isolator）と呼ばれる（Fig. 4）。

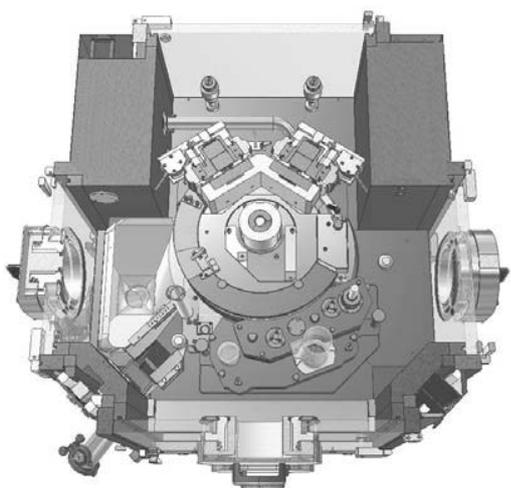


Fig. 2 従来の支柱フレーム構造

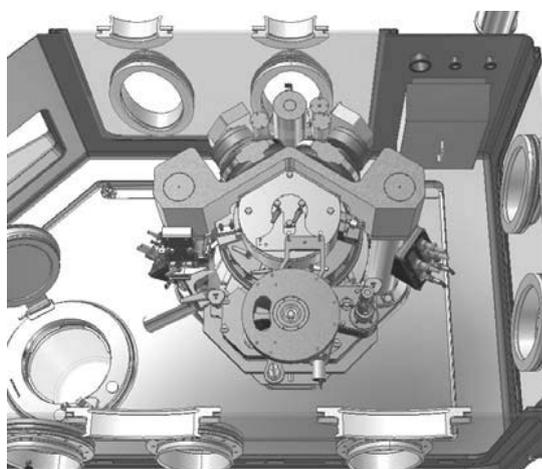


Fig. 3 ステンレス筐体構造の広い機内

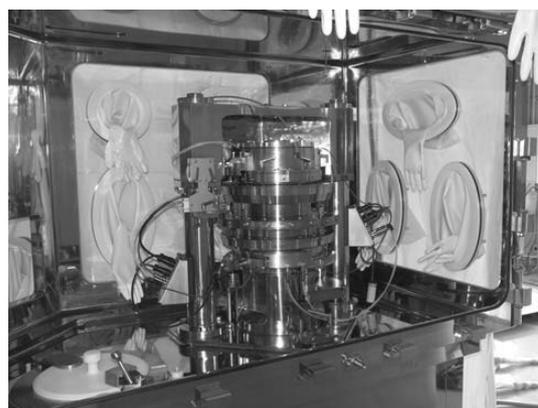


Fig. 4 アイソレータ構造の広い機内

isolate とは「孤立させる」、「隔離する」などの意味があるので、アイソレータは汚染環境から隔離させる筐体といえる。アイソレータには吸気ラインと排気ラインがある。吸気ラインは HEPA フィルタ、排気ラインにはブロワがあり、アイソレータ内の空気を換気させつつ、陰圧を保っている。

4.2 グローブ動作による内部陰圧の変動対策

グローブの動作（Fig. 5）により内部の容積が変化し、機内が陽圧になり曝露リスクが高まる。

機内陰圧管理は、室圧の管理と同様、内部のハザード物質が、外部に漏出しないように、外から内に気流の流れを作る運用である。弊社では、 -100Pa を運用基準値としている。この環境下で両手グローブ動作の場合は $\pm 30\text{Pa}$ となる、部品の受け渡しなどで、2人作業を想定しても、 $\pm 60\text{Pa}$ の内圧変動となり、大気圧まで -40Pa の安全な余裕を持った内部陰圧は維持されている。インバータの周波数で制御する運用もあるが、瞬時の変動には応答が間に合わないと検証結果より判断する。

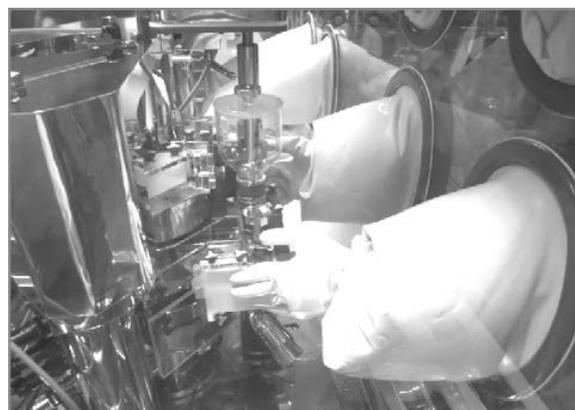


Fig. 5 コンテインメント錠剤機内でのグローブ動作

4.3 アイソレータ運用でのグローブの役割

アイソレータに入れる錠剤機は生産機より一回りサイズの小さい回転盤を採用している。人間の腕の長さによりグローブの可動範囲は限られているからである。部品の着脱・分解のための空間を確保し、装置中心まで手の届くサイズとしている。部品も小型化され物の出し入れに用いるポート口径を通過できるサイズとし軽量化にも配慮した。

想定できるすべての操作に対しグローブ配備が必要である。グローブの位置、個数はユーザの仕様により、自在に変更できる。またモックアップによって事前に配置を決めることもできる。このことにより全ての機内操作、湿潤、分解洗浄、調整、メンテナンスをグローブを介して行うことが可能となった。運転中の小さな不具合でも、グローブ操作でリカバリーが可能となり、生産を中断して、生産終了状態のウェットダウンからの復旧を回避することが可能となる。

しかし、グローブを腕に装着することで作業性が低下する。例えば杵臼の着脱など両手グローブ作業中に回転盤を回転させるには、機外の手回しハンドルを使用する。その都度グローブを着脱するのは (Fig. 6) 時



Fig. 6 グローブ装着手順

間や手間がかかる。そこで従来の手回しハンドルに加え、機械下に設けられたペダル (Fig. 7 左、右上) を踏むことによって人力による回転盤回転を可能とした。

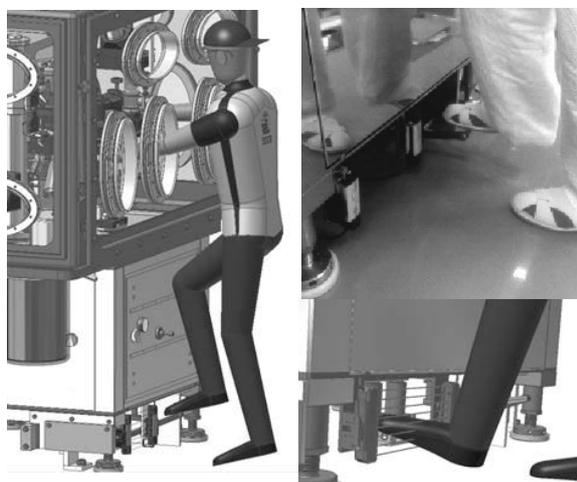


Fig. 7 足踏み人力による回転盤回転、警報検知

また万一運転中の両手作業中に生じた緊急事態にも非常警報を足先で行えるように、エリアセンサー (Fig. 7 右下) を採用し安全性にも配慮している。

4.4 コンテインメントアイソレータ構造・運用

コンテインメントの状況下ではアイソレータからの部品の搬入・搬出は、バグアウトチューブを使用したバグイン・バグアウト方式を用いる。バグアウトチューブが不要のキャニスター構造の RTP (Rapid Transfer Port) を用いることも可能である。アイソレータ内のウェットダウンは自動洗浄ノズルやスプレーガンを装備し、自動、または手動で行う。これらもアイソレータ構造とすることにより自在に配置できる。

アイソレータは筐体構造であるため、基本となる打錠部分は共通で、運用に応じてサイズ、形状の拡大縮小が自在にできる。スペースを拡大させて洗浄スペースを設けたりするなど、多目的に使用できる。逆に縮小させて小さいレイアウトで納めることも可能である。また筐体は、シームレス構造で鏡面仕上げにて凹凸が無く (Fig. 8)、清掃性、視認性の向上にも一役買っている。

4.5 ウェットダウン後の安全

ウェットダウンだけでは、粉立ちを抑制するにすぎない。それにも関わらずウェットダウンから分解洗浄の流れは、ウェットダウン後に扉を開放し部品を分解して洗浄ブースまで移送し手洗浄という場合もある。ハザードレベルの高い物質を扱う場合、アイソレータ内の部品に残留した粉末により健康被害リスクが出る可能性がある。言い換えれば扉開放前にアイソレータ内で残留粉末を洗い落とすことができれば危険度は下がる。

湿潤水による汚染拡大は、GMP 観点で問題視されることが多いが、飛散した湿潤水が乾燥した後のリスクについては、産業衛生上の観点から、見落とされがちである。

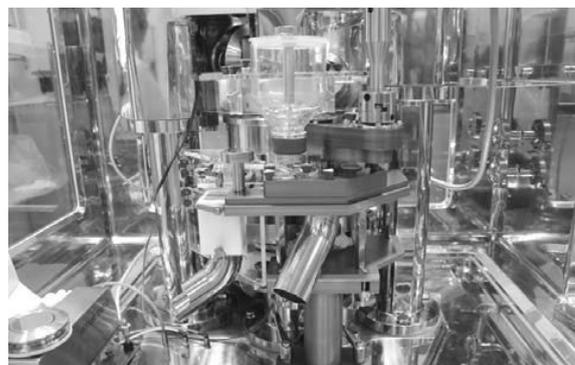


Fig. 8 シームレス筐体構造、鏡面仕上

4.6 ハイエンドな湿潤・洗浄運用

ハザードレベルが極めて高い製剤の生産終了後の運用は、機内で部品を湿潤、分解、洗浄、乾燥まで完結させる方法がある。Fig.9、10の研究用封じこめ打錠機 VELC-M 機は、アイソレータ内の左側に打錠スペース、右に、シンクを備え内部部品を機外に持ち出すことなく工程を完結できる。こうした装置での運用は、内部物質の漏れ出し、汚染拡大を防止するには最良である。

4.7 装置の分解、ハンドリング向上

錠剤機は、製剤機械の中でも部品点数が多く複雑である。しかも、アイソレータ内で分解・洗浄をするにはグローブでの作業となる。主薬の中には難溶性、疎水性のものがあり、こすり洗浄でなければ除去できない部品もある。この場合アルカリ洗剤、酸性洗剤を使用する。粉末残留は交叉汚染の問題があり、いかに分解・洗浄しやすい部品で機械を構築するかが重要である。



Fig.9 アイソレータ内に洗浄用シンクを設けた打錠機 VELC-M



Fig.10 アイソレータ 左：打錠機、右：洗浄用シンク

部品の分解・洗浄は、グローブを用いるので簡便な方法が求められる。これらの作業はレバーやノブを使用して、基本的に工具レスで行えるようになっている。また片手での着脱操作を考慮した構造で小型化・軽量化している。

4.8 部品洗浄性向上のために

材質は、基本的に接粉・接錠部はステンレス、またはアルミニウムを使用している。ステンレスは耐食性に優れた SUS316L を使用することが多い。表面にバフ鏡面研磨、電解研磨を施すことにより表面を平滑にすることで付着した粉末を洗浄で除去しやすくさせている。

アルミニウムの部品は強度や平滑性を向上させるため表面処理を施す。但し表面処理は洗剤で侵されることがあり、事前にテストが必要である。

シールなどの摺動部には樹脂を使用するが、樹脂は吸水性があるので、やはり洗剤などの液体が吸水しないかテストが必要である。また、樹脂は吸着性が高いので、薬剤が除去しづらいという問題がある。安価な構造にして、使い捨てとする運用も検討する必要がある。

原料粉末の接粉部である回転盤内周のメタルタッチ接合部 (Fig.11、12) においては、鏡面ラッピング処理された面どうしを接触させることで、極限まで隙間を無くし異物の侵入を防いでいる。コーキング剤など残留を助長させる方法に頼らない手法を採用している。



Fig.11 回転盤上部、下部の接触面



Fig.12 回転盤上部、下部の接触面鏡面ラッピング面

4.9 ウェットダウン後の部品の封じ込め搬送

生産終了後の部品は、ウェットダウンして打錠機アイソレータより、洗浄場所へ移送する。

しかし、移送時の湿潤水の滴下 (Fig.17) により、フロアや衣服へ汚染が拡大する危険性がある。飛散した湿潤水が乾燥した後のリスク対策として、RTP の垂直運用 (Fig.13) による、バグポートチューブ (Fig.14) や、RTP キャニスター (Fig.15) で搬送することで、湿潤水による汚染の拡大を防止することができる。

4.10 封じ込め状態での物の出し入れの最適運用

通常 RTP、バグアウトポートは水平に設置する運用が多い。しかし水平に取り付けられた RTP は、形状が

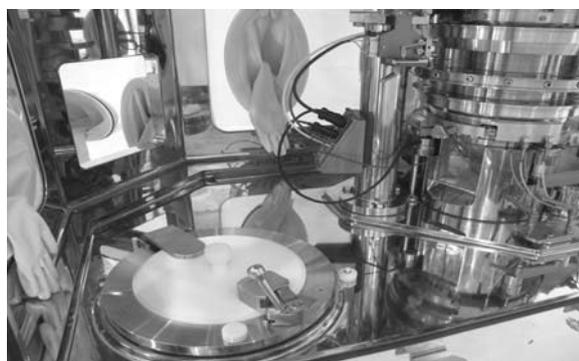


Fig.13 RTP の垂直運用



Fig.14 バグアウトチューブによる部品取り出し



Fig.15 キャニスター

Fig.16 インナーバケツ

安定しない、ビニール袋に入った粉末、錠剤の出し入れなどは、両手操作でも容易ではない。

垂直運用により、ビニール袋に入った粉末、錠剤などを、重力にまかせて投入できるため、片手での作業ができ操作性が向上した。加えてインナーバケツ (Fig.16) の利用により、底まで手の届く運用が可能となる。

4.11 封じ込め状態で迅速に物の出し入れの提案

封じ込め状態で物の出し入れは、RTP キャニスターやバグポートチューブで湿潤水が飛散せず搬送が可能であるが、その作業には時間を要する。

生産終了後の部品の取り出しでのウェットダウン後は、扉を開けて搬出するが、湿潤水の滴下 (Fig.17) が無く搬送が容易な方法として、湿潤水の滴下が多い扉からではなく垂直に設けられたバグアウトポートや RTP ポートを使って部品の出し入れを行う。部品搬送は、昇降台に車搭載した移動型のシンク (Fig.18) で行う。湿潤水は滴下してもシンク内に落ち床に散乱すること無く洗浄対象部品を安全に容易に移送することができる。

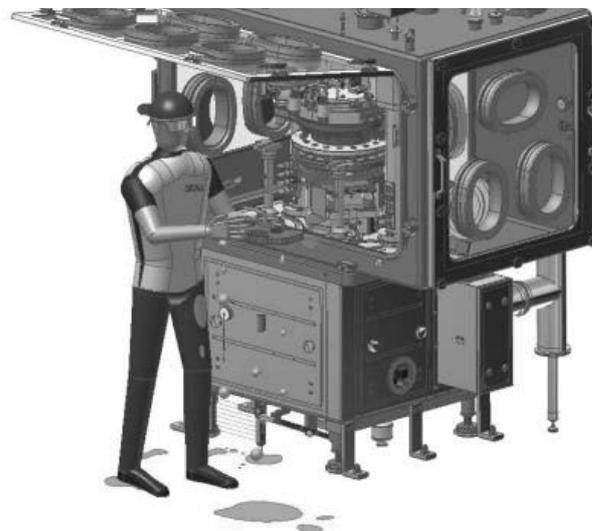


Fig.17 移送時の湿潤水の滴下

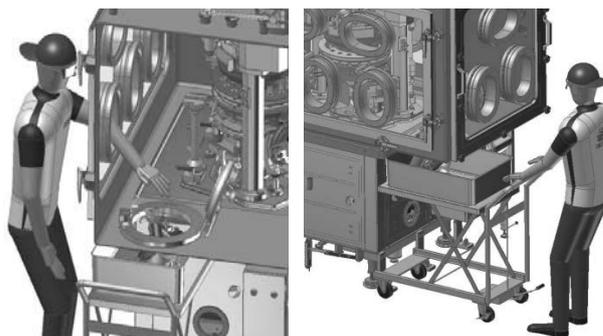


Fig.18 移動型シンク

4.12 水中通過による封じこめ運用

部品移送用昇降台車のシンクに水を充填し、垂直ポートの筒先を水中に挿入し機内側よりポート下の水中に投入し沈め水中を通過させることで通過した対象物が湿潤状態で取り出すことができるので封じ込めを維持しながら、通常運用に近い時間での出し入れが可能である。常に工程室と機内は、水により隔離されて、浮遊粉塵の暴露は防止できる。粉末、錠剤、金型等も容器に入れば出し入れ可能である。(Fig.19 参照)

4.13 錠剤パラメータ測定方法の新運用

コンテインメント環境での物品の出し入れは、通常環境より手間と時間を要する。打錠初期の錠剤物性測定は、錠剤機の封じこめ環境からチューブを介して取り出し、測定装置の別の封じこめ環境にチューブを介しての搬入、これらの作業はグローブを使用しなければならない。打錠機アイソレータ内のスペースを拡大することで、測定機具を配備 (Fig.20) することができる。測定機具はウェットダウンするための防水仕様で、重量測定用の電子天秤などは、打錠時の振動やアイソレータ内の気流などの条件にも配慮した。これにより、グローブ操作にて製品の迅速な測定、計測、条件設定が可能となった。

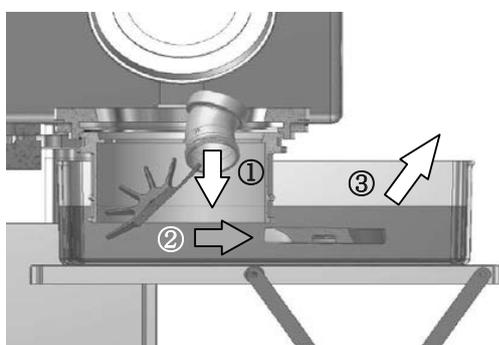


Fig.19 水槽による、水中通過アクセス

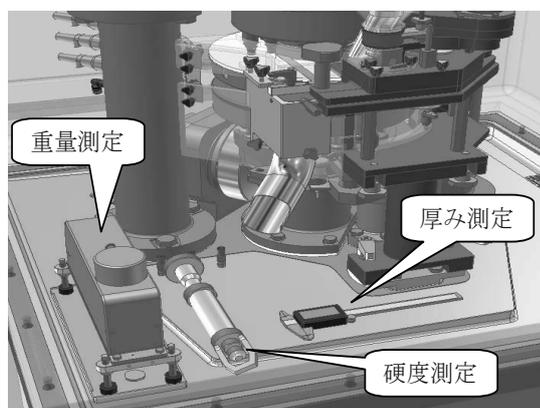


Fig.20 測定機器を封じこめ機内に配置

さらに、錠剤機に接続された自動測定装置でサンプリングし、重量、厚み、直径、硬度を測定し重量補正のフィードバックが可能である。

4.14 不慮の曝露にも迅速な復旧が可能とする提案

工程室内の機械外装部に不慮の曝露が発生した時、作業者はシャワーを浴びるなどして、ハザード物質を除去し緊急な避難を必要とする。

装置の復旧で汚染を除去する作業者は、防護服を装備し、装置は外装洗浄するために、装置外装には、防水構造 (Fig.21) が必要である。

4.15 コンテインメント環境下での外部滑沢運用

主薬安定性などの品質改善や、スティッキング、バインディングなどの打錠障害の抑制、成形性の向上などの錠剤外部滑沢打錠法に利用する外部滑沢装置「ELS-P1」は、封じ込め、ウェットダウン環境で運用可能である。

5 おわりに

最新の封じ込め錠剤機の主要な点について説明した。従来の一般錠剤機の思想を融合し、さらなる封じ込め錠剤機を構築した。

2000年から装置開発に携わり、今日まで多数の封じ込め錠剤機を提供し、ご要望等を装置に反映させたことで、進化することができた。

今後も、顧客の要求に即座に対応する装置を準備し、さらに新提案に取り組み製剤機械のさらなる課題の解決および具現化を目指した開発努力を継続し業界の発展に貢献したい。



Fig.21 錠剤機外装防水 (IP65) 構造