

与えるという高度の保証を提供する文書によるプログラム。

1 2) バリデーション実施計画書

バリデーションの実施方法、判定基準の規定を記述した計画書。例えば、生産工程に関する実施計画書は、使用する設備、重要工程のパラメータ・運転範囲、製品特性、検体採取方法、収集するべき試験データ、バリデーションの回数及び許容すべき試験結果を明確にするものである。

以上

第3章 製造設備の汚染防止対策

3.1 序論

昭和51年4月の医薬品GMPの施行以降、医薬品の変質や汚染の防止対策をより科学的、合理的に実施する必要性が高まってきた。さらに、平成7年7月の製造物責任制度（Product Liability: PL）により欠陥製品について製造者の責任が明確にされ、平成7年のPL法施行とほぼ同時期に異物混入に伴う医薬品回収事例が頻発したことは記憶に新しい。これを受けて厚生省（現厚生労働省）は平成8年1月「不良品等発生防止に関する検討会」を発足させ、平成8年6月に「不良品等発生防止に関する検討会中間報告書」と平成9年6月に「不良品等発生防止に関する検討会最終報告書」でその検討結果を公表した。このように、医薬品を製造する上での汚染防止対策は極めて重要なものとなっており、特に日本においては汚染物質混入についての市場の関心が非常に高く、GMPやPL法との関連は当然として、製薬企業自身も医薬品は本来汚染されてはならないとの立場に立って、汚染防止対策に積極的かつ真剣に取り組んでいるところが多い。本章では、以上の背景に基づいて、内服固形製剤の製造設備についての汚染防止対策を取り上げてみた。

3.2 汚染要因の分析

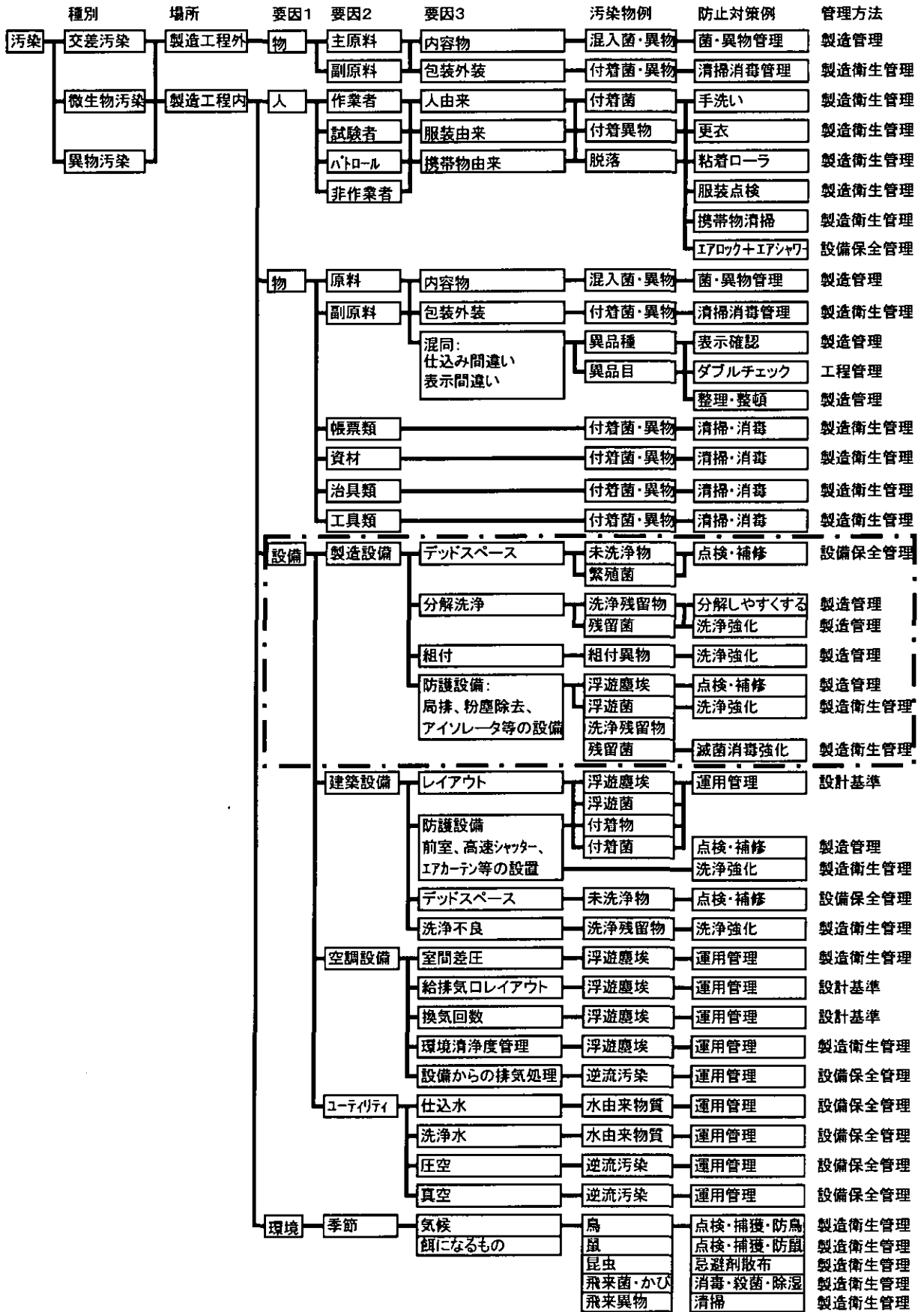
汚染要因を種別分けすると、微生物汚染、交叉汚染、異物汚染に分けられる。これらの要因は非常に多岐にわたっているが、その要因を分析すると図3.2-1のようになる。この図から分かるように、大きくは製造工程外由来である原料・資材由来と、製造工程内由来である人由来、設備由来、環境由来に分けられる。

これらのうち原料に由来する汚染物質には実に様々なものがあり、毛髪やペンキ剥離片、紙、ダンボール片、木片、プラスチック片、金属片、糸くず、石、ガラス片、ゴム片などの異物や虫、細菌、カビ等の混入が例としてあげられる。原料由来の汚染物質に対しては原料メーカーにおける汚染物質混入防止対策が重要なポイントとなるが、副原料に関しては、食品産業など他用途のものを一部医薬用に転用している場合があり、医薬用としての要求品質が必ずしも満足されていない場合が起こりうる。この意味においては、医薬品用添加物に対するGMP自主基準の制定は医薬品の品質向上に繋るものとして大いに期待されてよい。ところが一方、医薬品産業が使用する添加物は他用途よりもはるかに少量である場合が多く、添加剤メーカーにとって医薬品産業は必ずしも重要な顧客ではないということも無視できない事実である。このことは、添加剤メーカーが対応できる品質と医薬品メーカーが要求する品質に差が生じる可能性を示唆するものといえる。

一方、外国においては、たとえ主原料といえども概して汚染物質、特に異物混入には鷹揚な場合が多く、問題点を指摘しても速やかな解決に至る例は比較的少ない。このことが、安価な医薬品原料を国外に求めにくくし、製造原価低減という企業の基本を犠牲にする原因ともなっており、汚染物質の品質への影響に関する国際調和が今後大いに進展することを要望する理由ともなっている。ちなみに、医薬品メーカーでは自衛措置として、受け入れた原料は処理できる最も細かい篩で篩過処理をすることを原則としているところも多い。この篩過処理の設備に関しては後述する。

また、人由来の汚染物質としては、作業服からの糸くず類の脱落や、作業員自身からの毛髪や装身具類などの脱落が問題となるため、作業服の仕様に注意することや作業員の肌や毛髪を露出させない服装とすること、腕時計や指輪、ネックレスなどは着用しないなどの製造衛生管理上の注意が必要である。

図3. 2-1 汚染種別と要因



建築、空調、ユーティリティなども汚染の経路として非常に重要であるが、これらに関しては該当章を参照することとして、本章では図 3. 2-1 に記載した汚染物質経路のうち、一点鎖線で囲んだ製造設備についての諸問題と対策について取り上げることとする。

3. 3 内服固形製剤設備の設計コンセプト

内服固形製剤の場合、その製造工程には濾過という工程を持たないため、一旦汚染物質を混入させてしまうと、その完全な除去は非常に困難となる。そのため汚染防止対策は次の3つの原則に要約される。

- (1) 汚染物質を製造工程に持ち込まない
- (2) 製造工程で汚染物質を発生させない
- (3) それでも混入した汚染物質は検査機などで可能な限り除去する

これらの原則はハード・ソフト両面に対して適用され、それらがあたかも両輪のように機能して始めて汚染防止対策の実効が得られることは自明であるが、このことを十分に認識した上で、本章はハードを主として記述し、先に少し触れたようなソフト的な対応に関する記述は以後必要最小限にとどめたい。

汚染物質を製造工程に持ち込まないという1番目の原則に対する対応は、原料受け入れや製品出荷時の外部との接触部分での昆虫浸入の防止や汚染物の除去などへの対策が必要となるが、高速シャッター、エアーカーテンの設置、前室の設置、気流の管理、照明の管理、特定波長の光を遮断するガラスの使用など、該当章に詳細が記載されているので参照されたい。このような管理のもとで受け入れた原料は、外装を回転ブラシや吸引除去装置などで自動清掃もしくは人手による清掃をしてから原料倉庫へ搬入するのが一般的である。外面を清掃した原料は製造作業室へ搬入されて製造に使用されるが、通常はこの時点で混入している汚染物質を除去する前処理を実施したのち、製剤設備により順次加工されて最終製品へと仕上げられてゆく。この加工処理工程で重要となるのが2番目の原則である製造工程で汚染物質を入れないことである。この対策には、次のような基本的な設計が各設備に対して求められる。

- ① 汚染物質を発生させない材料設計
- ② 汚染物質を発生させない構造設計
- ③ 汚染物質を外部から入れない構造設計
- ④ 汚染物質を入れないためのシステム設計（設備・人・物・環境との関連対策、分解・点検・洗浄対策など）

ただし、「汚染物質を発生させない」設計は完全を期することは技術的・経済的に困難なことが多く、実際的には「汚染物質を発生しにくい」設計ということになる。具体的には、直接に医薬品やそれに類する副原料（空気・水も含む）に接する部分と、それ以外の間接部分に分けて設計するとともに、それぞれにおいて発生する可能性のある汚染物質を予め特定しておき、その許容レベルを明確にした上で設備設計することが重要である。この場合の直接部分と間接部分の区分けと許容レベルの設定、およびその分離・隔離設計のコンセプトなどは明確にしておくことが望ましいが、一般的には、接薬部あるいはそれに近い部分に使用する材料は万が一、磨耗混入しても有害性に問題のない材料であることが原則である。

こうして設計された設備は、通常次のような管理下において製造に使用される。

- ① その工程で発生の恐れのある汚染物質に特化した検査機や除去器、たとえば篩過機の金網破れや打錠機の杵先の欠けを検知するための金属検知器とか磁石式除去器を設置するなどの対策を採る。
- ② 製造後に各製造設備を必要に応じて分解点検し、異常のないことを確認する。
- ③ 中間検査工程をおき、目視選別や各種検査機を設置してそこまでの製品の確認をする。
- ④ 最終製品の検査工程をおき、目視選別や各種検査機を設置して最終保証する。

これらのいずれの場合においても、そこで汚染物質や異常が発見された場合は、その処置や対策について予め取り決めておくことが大切である。また、検査工程で抜取試験を行う場合、品質状況および検査目的に応じて統計学的に妥当なAQL (Acceptable quality level) ¹⁾ を設定する必要がある。このAQLの妥当性は明確にしておくことが望ましい。また③④の検査で汚染物質が発見された場合、汚染物質に関する情報(種類・量など)とそのロット処置に関する情報は記録で残すとともに、各製造工程にフィードバックし改善努力を行う取組が大切である。また汚染物質の検査基準と許容量の設定についてもその根拠を明確にしておくことが望ましい。

以上、簡単に内服固形製剤における異物混入や汚染の現状とその対策の概要を述べたが、次節からはこれらの観点に基づき、一般的な固形製剤を製造する各単位操作で使用される設備・機器に関し、具体的なハード面での汚染防止対策事例を示す。

3. 4 対象設備・機器

近年、製剤技術も発展し、固形製剤も各種の剤形や製法が開発されているが、ここでは一般的な散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤を製造する代表的な設備として、前処理、秤量、混合、造粒、打錠、カプセル充填、コーティング、検査、小分・充填の各設備を取り上げる。

これらの設備に使用される機器類は、最近の技術の発展とともに設備の高付加価値化が進み、多種多様な固形製剤製造設備が製作され市販されている。ここでは従来から主に使用されている粉碎機、篩過機、秤量設備、容器、供給機、容器回転型混合機、機械攪拌型混合機、押し出し造粒機、流動層造粒機、打錠機、カプセル充填機、通気パン型コーティング機、外観検査機、PTP機、ストリップ包装機(以下SP機)、瓶詰め機を取り上げ、これらの設備で基本的に考えるべき汚染防止対策の事例について例示する。また、各設備ともに予め対応しておくことでほぼ共通している項目をまとめて表3. 4-1に示す。

なお、本章で言及しない設備についても基本的な考え方は同様であって、この章の例を参考に、類似の汚染防止対策を採用されることを推奨する。ただし、ここで示した方法が必ずしも限定されたものではなく、ケースバイケースでの対応が必要であることを付記しておく。

表3. 4-1 設備・機器における汚染防止対策共通事項

-
- ① 取り扱う医薬品の成分との反応や洗浄・乾燥による操作により発錆・溶出・析出がない材料であること。
 - ② 接薬部は磨耗等で汚染物質が発生しにくい材料であること。
 - ③ 接薬部あるいはそれに近い部分に使用する材料は万が一、磨耗混入しても有害性のない材料であること。
 - ④ 接薬部の表面仕上げは滑らかであること。
 - ⑤ 接薬部は必要に応じ構造的に分解・点検・洗浄し易い構造であること。分解部品はできるだけネジを使わずクランプ構造等を工夫してワンタッチで分解できるようにすること。どうしてもネジを使用する場合、接薬部に面しない外ネジ方式にすること。また、ネジの長さが微妙に違うとか類似形状部品がある場合は組付間違いがないよう番号付けするか合いマーク付けをすること。部品は洗浄し難い角部や凹み、傷、ピンホール、裂け目、隅部などのデッドスペースがないこと。
 - ⑥ 洗浄が必要な場合、洗浄方法、洗浄周期、清浄度確認方法、判定基準を設定し、必要に応じバリデーション等を確立しておくこと。
 - ⑦ 水および水溶液など、特に細菌繁殖の可能性のある内容物を入れた容器は長時間放置しないこと。使用後はすぐに洗浄・乾燥すること。更に必要に応じて調製前に加熱滅菌するなどの微生物汚染対策を実施するのが望ましい。
 - ⑧ 接薬部でない設備外装部でも汚染物質が発生しにくい材料、洗浄しやすい表面仕上げ・構造とし、どうしてもできない個所はカバーするなどの対策をとるのが望ましい。
 - ⑨ 原料投入口や点検口には蓋やカバーを付け、できるだけオープンにしないこと。
 - ⑩ 原料投入口の周辺および上部に位置する部品は欠けたり剥離しやすい素材やペンキ塗装のような表面処理を避けること。
 - ⑪ 蓋取付部のネジの緩み防止対策や上部に位置する個所にネジを使用しないなどの配慮を行うこと。
 - ⑫ エアシリンダ等の空圧機器使用の場合は排気をまとめて室外に排気すること。
 - ⑬ ベアリングはシールドされた無給油ベアリングを使用すること。高速回転軸とか構造上でどうしても給油タイプとなる場合、食品添加剤として認可された油脂を使用するとともに、給油量は適正に保つこと。
 - ⑭ ラビリンスとオイルシール間にクリーンエアを入れて粉がオイルシール側に来ないようにするエアシール方式の場合、クリーンエアの管理と、クリーンエアが入っていないと運転できないインターロックなどの設計上の配慮が必要である。
 - ⑮ 排気ダクトが他の系列につながっている場合は他の場所がどのような使用状態でも逆流しないことを確認しておくこと。また、各種気象条件を配慮した外部排気口を設置すること。
 - ⑯ 重要な設備・機器は、保守点検手順書を作成し²⁾、点検結果を記録・保存しておくこと。これは製造記録やバリデーション資料の一部になる他、トラブル時や設備更新判定等にも役立つ。
-

3. 4. 1 前処理設備

1) 粉碎機

粉碎は薬物粒子や添加剤粒子に衝撃力を作用させ、粒子に新たな表面を形成させるとともに粒子径を減少させる操作である。その目的は多岐にわたるが、最も重要なものを列挙すると溶解性の改善によるバイオアベイラビリティの向上、打錠時の圧縮成形性の改善、含量均一性の確保などが挙げられる。粉碎に使用される機械の代表的なものとしては、円筒容器内に粉碎媒体として鋼球やセラミックスボールを被粉碎物と一緒に入れて容器を回転または振動させることで粉碎するボールミルや、高速で回転するハンマーで粒子に衝撃力を加えるハンマーミル粒子を高速気流中に噴出して、粒子同士衝突させたり粒子と装置壁面とを高速で衝突させて破碎するジェットミル等が挙げられる。これ以外に搗摺機やオングミルなどの摩滅による粉碎機も使用されることがある。

本項では、固形製剤で汎用されるハンマーミルとジェットミルに関してその汚染防止を記述する。

a) ハンマーミル

ハンマーミルは高速回転する多数のハンマーとハンマーの周囲に固定されたプレーカープレートにより構成された粉碎装置で、その構造概要図を図3. 4. 1-1に示す。原料はスクリューで粉碎室に供給され、ハンマーで粉碎された原料は下部のスクリーンを通過して粉碎済み品として取り出される。スクリーンを通過できない粗粒子は粉碎室内に滞留し、スクリーンを通過できる大きさになるまで何回もハンマーにより粉碎される。

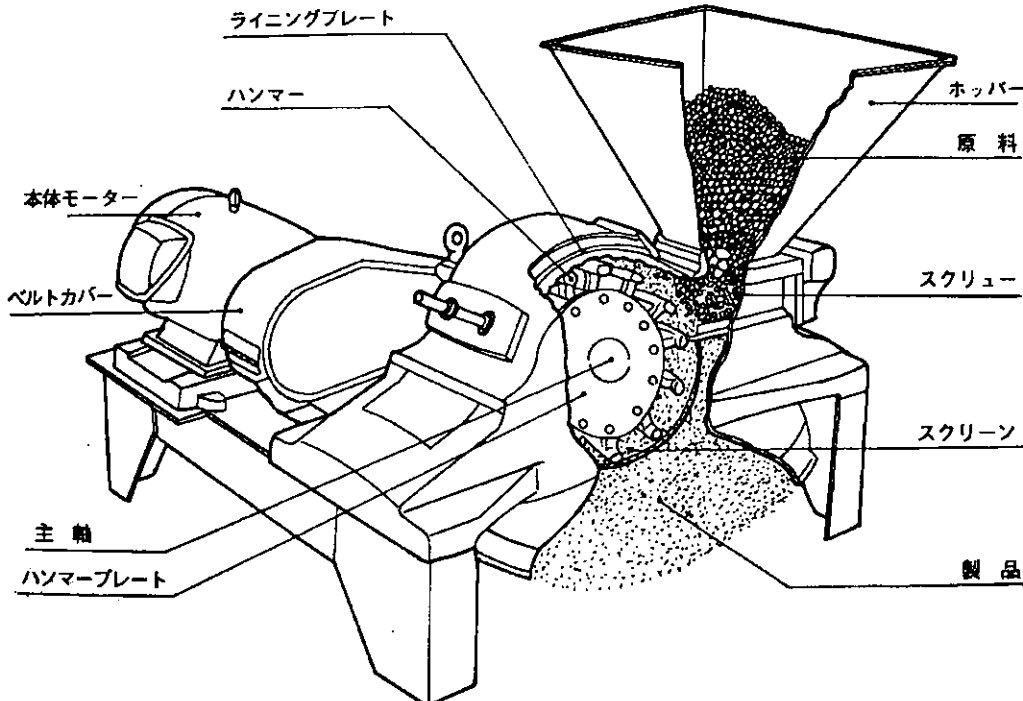


図3. 4. 1-1ハンマーミルの構造概要³⁾

この装置における粉碎後の粒子径に対する変動要因はハンマーの回転数、ハンマーとライニングプレートとの間のクリアランス、そしてスクリーンの孔径である。ハンマーの回転数は 5000~9000rpm 程度が用いられることが多く、この高速回転によって空気取り入れ口から粉碎室へ向かってかなりの気流が発生する。粉碎済み品はこの気流によってスクリーンから放出されるため、気流と粉碎済み品とを分離するバグフィルターが装着される。

ハンマーミルは、適正に組み付けられておれば、ハンマーの接触やスクリーフィーダーの接触などによる金属異物が発生することはない。ただし粉碎物によってはハンマー、ライニングプレートが磨耗するので適正な材質を選定すること。また、ハンマーのシャフトやスクリーのシャフトからのグリスや異物発生などは、シャフト回転型の他の装置、たとえば攪拌造粒機や打錠機の攪拌充填装置などと同様に十分な注意が必要である。またハンマーミルの部品類は一次部品まで分解洗浄可能であり、洗浄方法の適格性を十分に検証しておけば、残留薬物が粉碎済み品を汚染することもまず無いといえる。ただし、ハンマーやプレーカープレートには高速回転であるが故に粉碎物が強固に固着していることが多く、難溶性薬物などでは通常の洗浄方法ではなかなか洗浄できない場合があるので注意が必要である。このような場合には粉碎した物質の物理化学的な性質とりわけ溶解性を良く調査して洗浄方法を検討することが必要で、酸やアルカリ、場合によっては有機溶媒を使用することが有効なことが多い。

なお、ハンマーミルの一種であるフィッツミルは一次部品にまで分解することができず、ハンマーはシャフトから取り外すことができない。このためシャフトの溝の中などは完全に洗浄することや洗浄後の清浄度を確認することが困難な場合が多い。また乾燥が不十分であると、シャフトの溝のなかに長期間水が滞留することがあり、雑菌の繁殖や錆びの発生などが懸念される。したがって、このような装置に対しては、高圧ジェット水による洗浄や圧縮空気による溝内の水滴の吹き飛ばしによる完全乾燥などを検討すべきである。

またバグフィルターに使用する布は繊維の脱落の無いものを選定すべきであり、品種ごとに専用化することなども考慮する必要がある。

b) ジェットミル

ジェットミルには色々な形式のものがあるが、基本原理は図3.4.1-2に示すとおり、高速気流中に粒子を乗せ、音速を越すスピードで粒子を激突させて粉碎するものである。粉碎された粒子はサイクロンで捕集され、サイクロンで捕集できない微粒子は最終的にはバグフィルターで捕集される。この装置を使用するとハンマーミルタイプの粉碎では到達できないような微粒子にまで粉碎することが可能である。また、装置自身に駆動部がないため、部品の接触やグリスなどの染み出しなどによる汚染の心配はない。しかしながら、粉碎室では粒子の混入した高速気流が壁面に激しく衝突するため、適正な壁面材質を選定しないと、装置自身の壁面が摩滅して製品に混入する恐れがあるので十分注意が必要である。また、ハンマーミルと同様に装置内壁には粉碎物が強固に固着するため、洗浄方法の検討が必要である。装置内部への固着を防止する目的でテフロンコーティングを施す場合もあるが、粉碎の衝撃でテフロンが剥離して製品に混入する場合があるため注意が必要である。更に、この装置は大量の圧縮空気を使用するが、圧縮空気中に混入しているオイルミストには十分に注意が必要で、オイルフリーの空気を使用し、かつ適切なフィルターを取り付けること。また、粉体供給部でスクリーフィーダーなどが採用されている場合が多いので、その軸シール部からの異物発生には注意を要する。

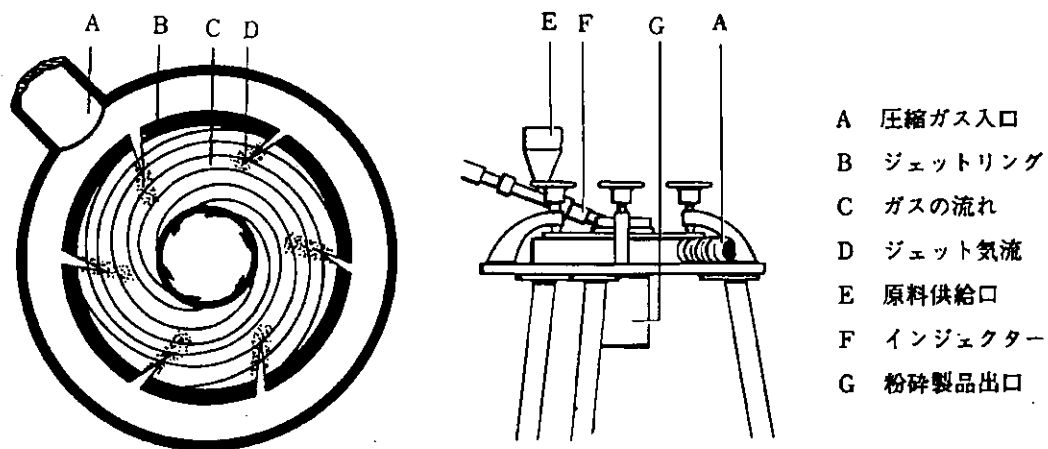


図3.4.1-2 ジェットミルの構造概要図³⁾

2) 篩過機

固形製剤用の原料粉末や中間製品である製錠用顆粒あるいは製品としての顆粒剤、細粒剤などに混入する異物を除去する方法として篩過処理が通常よく行なわれるが、篩過の原理を考えれば異物除去の効果が原料粉末や中間製品より大きい異物に限定されることは明らかである。また、異物が微細な粒子の集合体である場合、篩を通す過程で微細な粒子にほぐれて、異物汚染を拡散させてしまうことがあるので注意を要する。

異物を除去することを目的とする以上、篩の目開きの選択はできるだけ細かくする必要があるが、その限度は適用する原料粉末や中間製品の粒子サイズと凝集性など篩の通過し易さに関係する特性と篩過装置の機構に依存する。

図3.4.1-3に2種類の篩過装置を示すが、(a)はスクリーンが振動するタイプの篩過装置であり、付着凝集性の強い粉末でもスクリーンが目詰まりしにくく、かつ篩過能力が高いという特徴がある。

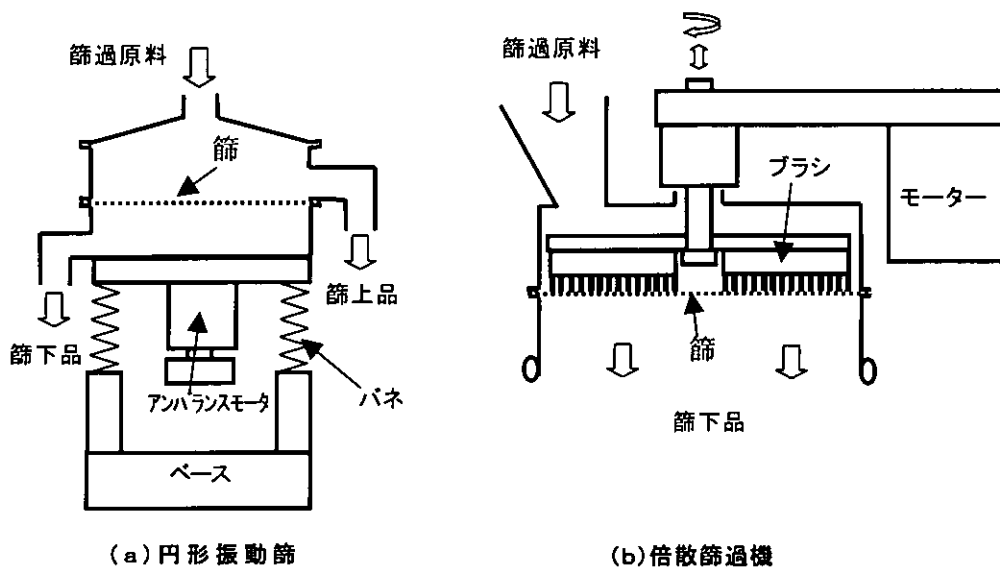


図3.4.1-3 篩過装置の例

一方、ブラシで圧篩する方式の篩過装置(b)は(a)のタイプと同様に比較的凝集性の強い粉末でも実用的な処理速度が得られ、かつ篩の目開きを細かく選定できる。しかしながら(a)、(b)いずれのタイプにせよ、異物が微細な粒子の集合体である場合は、上述のとおりかえって異物汚染を拡散させる危険性があることに注意を要する。また一方、篩で異物を除去する場合には、細長い異物が篩を「縦通過」することを考慮しておく必要がある。たとえば、その典型的な例である毛髪の場合、その径はおよそ100 μm であるから、通常使用される目開き300~500 μm の篩を縦に通過してしまう確率は高く、その除去能力の信頼性は低下する。したがって篩による異物除去においては対象とする異物の形状を充分検討しておくことが必要である。

異物除去を目的とする篩過工程では、ロット毎あるいは1日処理毎に、篩上に捕捉された異物を透明粘着テープに転写・固定して品名・ロット番号・処理量・処理条件などとともに工程管理記録にファイルしておくことが有効で、このことにより異物の増減のトレンドや新規な異物の混入の有無などが確認できる。また、必要に応じて、顕微鏡写真やFTIR（フーリエ変換赤外分光光度計）、EPMA（電子線マイクロアナライザー）分析を行なっておけば原料メーカーへのフィードバックや異物の混入経路の推定に大きく役立つ。

以上、篩による異物の除去はある限定された条件下で効果を発揮するものであるから、篩過装置の形式と条件設定の選定にあたっては篩過対象と除去すべき異物の特性を充分見極めておくことが必要で、要時、チャレンジテストでその異物除去能力を評価することも肝要と言える。

さて、篩過装置そのものは非常に構造が簡単であり、セットミスなどが無い限り、部品の接触などによる異物の発生はないが、スクリーン類は経時的に劣化することが明らかである。従って、スクリーン類は劣化しにくい材質のものとするべきであり、また使用耐久時間なども設定しておく必要がある。組み付け時や分解時にスクリーンに異常のないことを確認するとともに、必要に応じ次工程に金属検知器や磁選機を設置するなどの対策を採ることも重要である。

また、篩いの枠などに入り込んだ粉末は容易に洗浄できないことがあるため、高圧水などでの洗浄方法を採用することや、場合によっては品目ごとに専用化することが必要な場合もある。

3. 4. 2 秤量設備

秤量工程は主薬の入り目や副原料の配合を決める重要な工程である。また、秤量作業では、高生理活性の薬物を単独で扱う場合があり、その粉塵飛散は直接作業員への影響が大きいばかりでなく、他の製品に対する重大な交叉汚染につながる。従って、取り扱う薬物の生理活性グレードを決め、それに対応した適切なフードやカバー、プッシュプル方式の局排、クリーンブース、カステン、アイソレータなどの設備を選定して使用すること。局排、クリーンブース、カステン、アイソレータについては該当章参照のこと。

秤量には大別して原料容器から直接柄杓やすくい缶などで秤量容器に移す手秤量、原料タンクやホッパーに入れて流量計や秤と連動して弁や供給機で秤量容器に切り出す自動秤量、および粗秤量を自動で行い精秤量を手で行う半自動秤量に分けられる。

手で秤量する時は容器がオープンになり、包被材・すくい缶などの秤量調整道具・環境・人などから汚染物質が混入する可能性が非常に高くなるので、細心の注意を払った操作が必要となる。例えば、角部面取り処理した手触りの良い、表面が滑らかで磨耗の少ない、容器サイズに合ったすくい缶と移し替え容器を使用することや、静電気発生が多い粉体の

場合、プラスチック容器との間で静電気が発生し、思わぬ方向に粉末が飛んだり汚染物質が飛び込んだりする場合がありますので、急激な操作は避けるとともに、カバー・局部排気などに留意することも必要である。

自動秤量・半自動秤量で使用される主な設備要素機器としては流量計、秤量機、自動弁、供給機が挙げられる。

1) 流量計

流量計には差圧式、面積式、容積式、羽根車式、熱式、電磁式、超音波式、渦式、質量（コリオリ）式など各種の原理のものがある。その使用目的、条件、計測範囲・精度および測定対象物の物性、例えば腐食性、導電性、スラリー性、および環境・経済性などを考慮して適性に選定することが肝要である。また、流量計の前に異物除去用のストレーナーとかフィルターを入れる場合があるが、この場合、定期的に点検できる仕様しておくことが望ましい。流量計の汚染防止対策としては表3.4-1に示すもののほかに、水および水溶液を長時間滞在させる配管など、細菌繁殖の可能性のある配管および流量計は、使用前に必ず80℃以上の加熱殺菌するなどの微生物対策を行うことが必要である。

また、汚染物質発生を防止する観点からは可動部のない差圧式、渦式、超音波式、電磁式、質量式が望ましいと言える。更にCIPなどの洗浄性を考えた場合は、流路に突起物や凹み、デッドスペースの少ない超音波式、電磁式、直管型の質量式が好まれる。これらの流量計は導入初期および設置後の適切な時期にキャリブレーションするとともに、配管ストレス・腐食による傷・ピンホール・裂け目などが無いか点検すること。

2) 秤量機

秤量機には大別して機械式と電気式がある。最近ではデータ処理の容易性から、電気式秤の差動トランス式、歪ゲージ式、電磁平衡式などの出力をデジタルに変換し、コンピュータ処理する電子秤が多用されている。秤の形態として、大容量の秤量を行う場合はホッパースケールとか大型容器を運搬台車に載せたまま秤量する埋め込み秤またはコンベアを組み込んだ秤が使用される。容量が少なく緩いスロープがついてもハンドリングできる容器の場合は、レイアウト変更にも対応しやすいピットレス秤などが使用される。

秤そのものは直接医薬品に触れないが、上部に被秤量物の液や粉があり、これらが通常作業時や清掃・洗浄時にこぼれ落ちることがある。これをそのまま放置すると汚染源となるので秤周辺は定期的に清掃して常に清浄に保つようにすること。また、こぼれ落ちる範囲を広げないように容器上側にカバーを取り付けるのも一方法である。台秤の場合は、台そのものが秤のカバーになるが、大型のホッパースケールのようなロードセルで直接受けるタイプはロードセル自体を防塵・防滴型とするかカバーを付けるとともに清掃しやすい構造やスペースを考慮することが望ましい。

秤量表示部は上部または別置型の方が作業上も望ましいが、小容量の場合は台と一体になった下部型のもも多用されている。この場合は秤そのものが簡易防塵・防滴型のものを使用することが望ましいが、そうでない場合は表示部を透明な薄いラッピングフィルムやシートカバーなどで覆うことにより、万が一粉塵がこぼれても清掃しやすいような対策をとることができる。この場合、ラッピングフィルムやシートカバーが静電気などにより秤量値に影響を与えることがあるため、特に適時キャリブレーションを行うなどにより精度確認しておくことが必要である。

埋め込み秤はピット内の定期的確認と清掃が大切である。ピット内には清掃しやすいス

ペースを確保するとともに排水勾配を付け、洗浄後の排水と乾燥を確実にしておく必要がある。

コンベア付秤量機は、コンベア自体をも、清掃・点検のために簡単に外せるなどの配慮が必要である。

3) 自動弁

ここでの自動弁は液体原料を計量する時に用いる計量用の自動弁を対象とする。

弁形式としては開閉用には玉形弁、仕切り弁、ボール弁、ピストン弁、バタフライ弁、スイング弁、ダイヤフラム弁などが使用されている。流量調整用にはニードル弁、ダイヤフラム弁、仕切り弁、バタフライ弁、スイング弁などが使用されている。その他用途に合わせて各種形式の弁がある。自動弁は急激に開閉するとウォーターハンマー現象で配管部品に過大な圧力負担がかかり、汚染物質発生や計量精度上もよくないので、指定計量値少し前の時点で流量を除々に絞込み、指定計量値で全閉にする方法を採用するのがよい。計量自動弁の汚染防止対策としては表3.4-1のほかに、CIP洗浄する場合、弁内部および配管にデッドスペースを生じない構造であることが望ましい。また、弁体そのものからの汚染物質発生や駆動軸シール部からの油塵異物混入などの観点から見れば駆動軸シール部が接液部と隔離されたダイヤフラム弁(図3.4.2-1)またはサニタリ型オートバルブ弁(図3.4.2-2)が望ましい。ただし、取付方向が指定されている弁が多いので間違わないよう注意すること。また、ダイヤフラム弁は減圧下での使用には限界があるので注意を要する。ボール弁は開時流路が同口径になるため突起物や凹みが無く、洗浄性に優れていると勘違いされるが、構造的にデッドスペースが必ずあることや、汚染物質発生のあるボール摺動部が接液部にあることなどから使用は好ましくない。

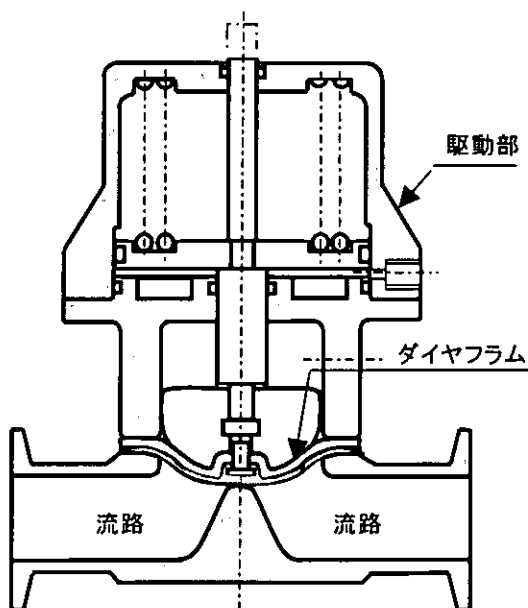


図 3.4.2-1 ダイヤフラム弁

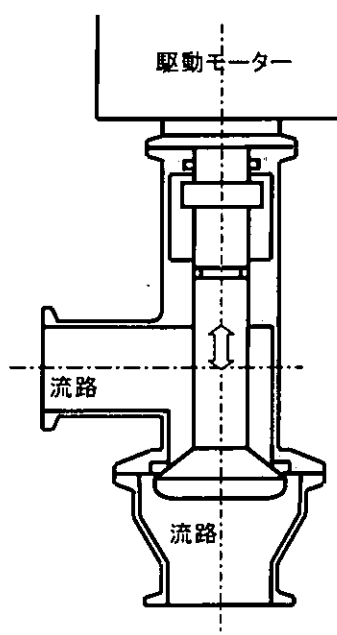


図 3.4.2-2 サニタリ型オートバルブ

4) 供給機

供給機は粉体原料を機器間で移送するときに使用されるものであり、大別すると重力式、機械式、振動式、気流式などがある。重力式としては図3.4.2-3に示すようなフローコントロールバルブがある。これは、円筒のゴム製や布製のフレキシブルシュートをロート状に絞って流量調整するので回転軸シール部が無いが、フレキシブルシュートを捻るとか外側からロープで絞るためシュートが磨耗するので注意する必要がある。

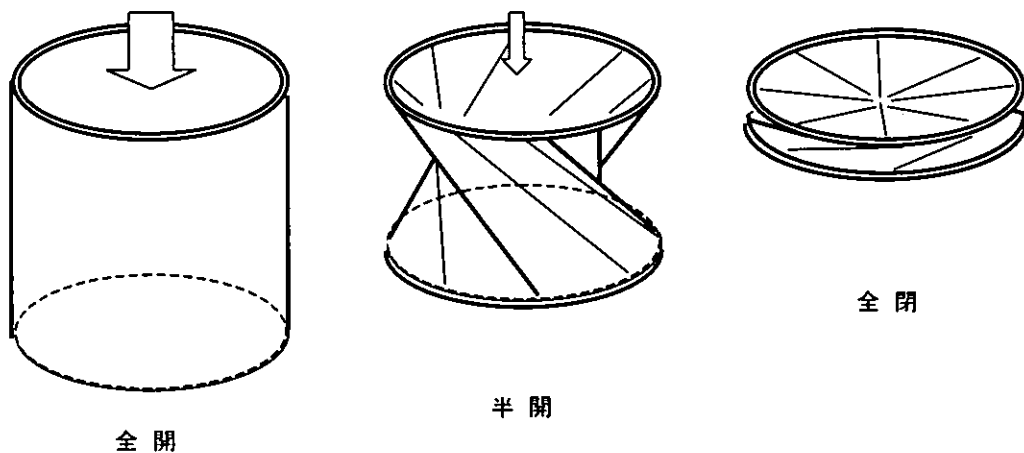
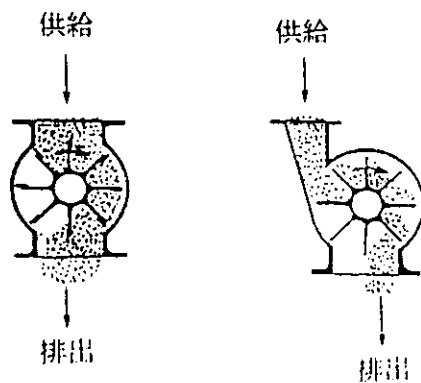


図3.4.2-3 フローコントロールバルブ動作原理図

この他、バタフライバルブ、スライドゲート、フラップゲート（スイングダンパー）なども使用される例があるが、バタフライバルブは軸部が接粉部にありシール面での粉噛みにより固結物が発生したり、固結物が変色して汚染物質となる場合があり注意が必要



である。スライドゲートも接粉部に摺動面があり、また開時にはデッドスペースができるため、分解・清掃・洗浄しやすい構造にするなどの配慮が必要である。また、スライドゲート、フラップゲートは、粉がある状態では粉を噛んで作動させにくい。一旦、粉の流れを別の方法で止めて粉の無い状態にしてから開閉するなどの工夫が必要である。

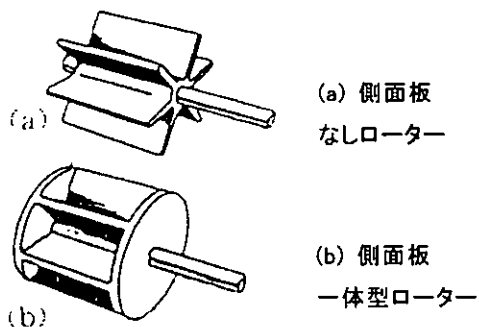


図3.4.2-4 ロータリーフィーダー

機械式供給機としては図3.4.2-4に示すようなロータリーフィーダー、図3.4.2-5に示すようなテーブルフィーダー図3.4.2-6に示すようなスクリーフィーダーがある。ロータリーフィーダーは、ロータの羽根と羽根で仕切られた柵に粉体が入ってそれが回転して下部に落ちるもので、回転を止めてもロータの1~2柵が入る場合と入らない場合があるので、正確な定量性は期待できない。ただし粉体特性にもよるが

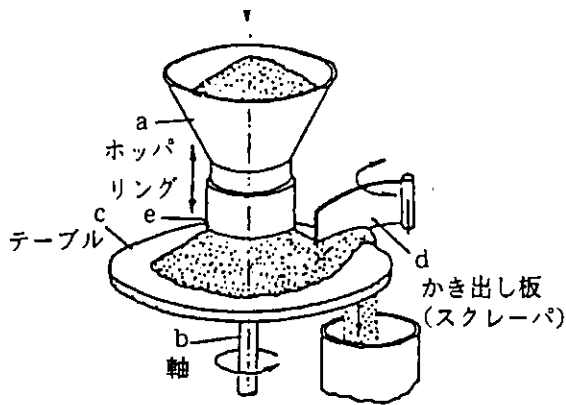


図3. 4. 2-5 テーブルフィーダ

ロータを定速回転させれば時間的な定量供給性はある。ロータを回転させるための軸を両持ちにしたタイプと片持ちにしたタイプがあり、また、ロータは側面板無しで固定ケーシングとの間のクリアランスでシールするタイプと側面板が付いた一体型がある。

テーブルフィーダは、テーブル上に来た安息角を削り取るタイプと、薄い層にして削り取るタイプ、段付き溝テーブルにしてその中の粉体を削り取るタイプなどがある。後者の方が時間定量性は安定している。更に2段ホッパーにして粉体圧変動を軽減して定量性を更に安定化したタイプもある。

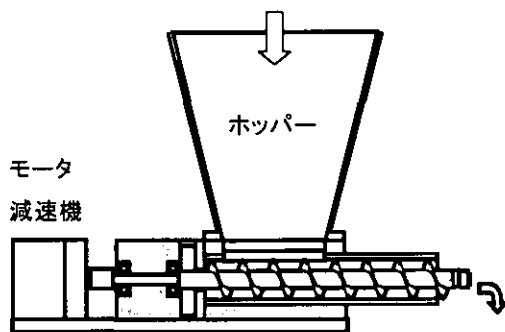


図3. 4. 2-6 スクリューフィーダー

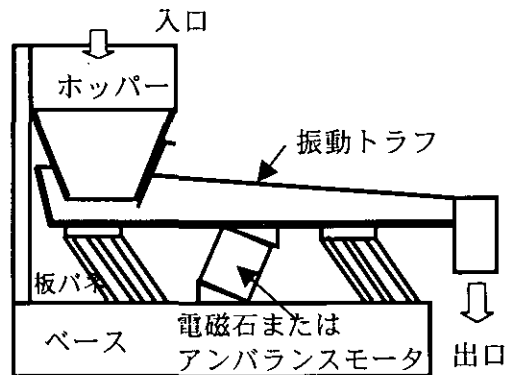


図3. 4. 2-7 振動式フィーダー

スクリーフィーダーは、ホッパー下部にスクリーを付けた形式のもので、スクリーが捻り板状のものとワイヤ状のものがある。通常、スクリー部は粉体が充満した状態で運転するように設計されており、捻り板状のものは圧力シールしながら供給することができる。スクリー片持形式は、長くすると先端がケーシングと接触して異物がでる場合があるので注意を要する。

振動式フィーダーは図3. 4. 2-7に示すように、電磁式またはアンバランスモータ式振動機の上に振動トラフを載せただけの簡単な構造で、接薬部に回転部は無い。振動トラフ上で分散する粉体のバッチ計量では定量性が期待できる。ただし時間的な定量供給性は無い。これで時間的な定量供給性を出すためには秤と連動したロスインウエイト方式などで振動をコントロールする必要がある。また、振動で塊が発生する粉体には向かない。

以上で述べた供給機の汚染防止対策としては表3. 4-1に示すもののほかに以下を考慮する必要がある。

- ① 原料投入時や取出時には容器内の空気が置換するため、かなり粉塵が発生する。この時の含塵空気が外部に漏れないようシュートの密閉対策、局排対策を実施する必要がある。
- ② 軸シールの数は、できるだけ減らすこと。例えば、ロータリーフィーダーのロータ回転

軸は、片持ち軸受け型とすれば両軸受け型より軸シール部が減るし、分解・点検・清掃もしやすくなる。

- ③ 軸シール部の構造は、直接接葉部にオイルシールなどが剥き出しになるシール構造は避け、間にラビリンス構造を介在させるなどの構造上の工夫を採ること。ただし、テーブルフィーダーの軸シール部のように直接接葉部から離れている場合は、簡単な立ち上がりの邪魔板だけで軸シール部からの油塵に対する汚染防止対策ができる。
- ④ 磨耗箇所・面積をできるだけ減らすこと。例えば、ロータリーフィーダーのロータは、側面一体型の方が固定ケーシングとの磨耗が少なくなるし、且つ軸シール部が直接接葉部に接しないので好ましい構造といえる。

以上、汚染物質発生の観点からは磨耗や軸シール部のない供給機が望まれる。このような観点からすると振動フィーダがよいが、トラフが振動しているため、上下シュート・カバーとの接触が無いことを確認するとともに、取付部のネジの緩み防止対策や上部に位置する個所にネジを使用しないなどの配慮が必要である。

3. 4. 3 容器

容器には様々な形状のものがあるが概して円型断面のものと角型断面のものに分けられる。円型は角部がなく洗浄性に優れているが空間利用率が低い。角型は空間利用率が高いが角部をたてると洗浄性が悪い。洗浄性を考慮した適度な丸みが必要である。

容器の汚染防止については表 3. 4-1 で示す項目の他に留意すべき項目を次に列挙する。

- ① 外装に付着した汚染物質が混入しないような構造的な配慮をすること。例えば容器や装置の口部同志を密閉接続できるようにしてから出し入れするとか、密閉接続する前に接続面を清掃するなど一方法である。
- ② 医薬品容器としては各種の規制がある。国内規制としては日本薬局方の一般試験法、食品衛生法の各種試験法、厚生省告示第434号プラスチックの衛生試験法、同第178号のポリ塩化ビニルの衛生試験法等があり、その他、USPでは固形剤の容器規格としてPEのMIR (Multiple Internal Reflectance)、熱分析、光透過性、透湿度、重金属、不揮発残留物などが規定されているので、必要に応じこれら規制、規格に準拠した材料を使用する。
- ③ 容器外面も清浄性が保てる形状・材質・表面処理とし、定期的に洗浄すること。
- ④ 使い捨ての Polyethylene (以下PE) 袋を内袋とする場合は、剥離剤の塗布されていないPE袋を使用すること。PE袋は開封前の異物確認と開封後の静電気による異物付着がないかの確認を行いながら使用する必要がある。特に透明なPE袋をカットする場合は切り屑が出ないように注意すること。透明なPEに付着した透明なPEの切り屑は非常に見つけにくいので特に注意を要する。

3. 4. 4 混合設備

混合には柔らかい粒子を潰さずに混合するソフトな混合から、強烈な攪拌力で硬い凝集物を潰しながら混合するハードな混合まで各種の混合があるので、取り扱う対象物の物性と混合の目的により適切な混合機の選定と操作条件の設定を行うこと。詳細については(社)日本粉体工業技術協会編「粉体混合技術」⁴⁾を参照されたい。

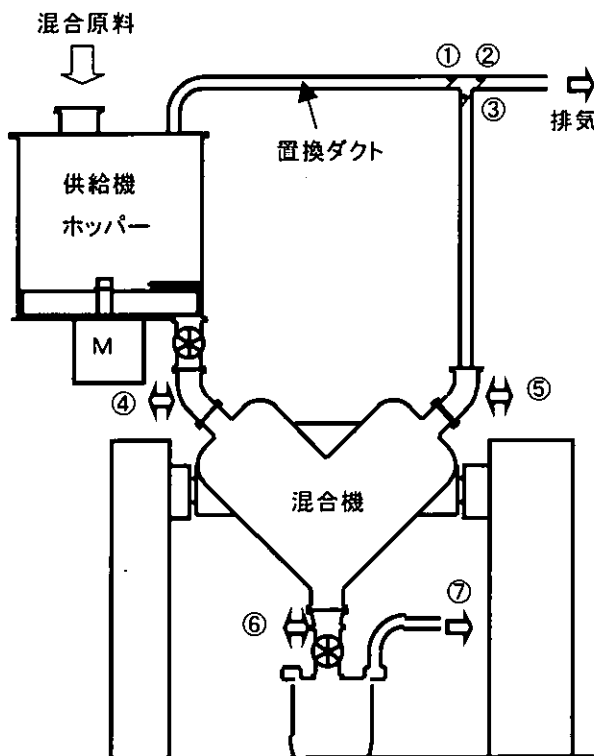
これらの混合機にはV形、二重円錐形、円筒形などの各種容器自体を回転、振動、揺動することで容器内の粉粒体が対流移動し攪拌される容器回転型混合機、容器自体は動かず

にパドル、リボン、スクリーなど使用目的に合った形状の攪拌羽根の回転で攪拌混合する機械攪拌型混合機、空気、ガスの気流によって攪拌する流動攪拌型混合機、装置内を重力で粉体が通過する時にエレメントなどで流路変更させることで混合する無攪拌型混合器などがある。

固形製剤で使用される混合機としては、洗浄性の面から容器回転型が多いが、工程削減や新しい製剤粒子製造法としての精密微細混合～複合粒子製造の観点から、造粒・コーティング機能も兼ね備えた流動層、機械攪拌式混合機を使用する例が近年増加しつつある。

これらの混合機に対しての汚染防止対策として一般的に配慮すべきことは基本的には表3.4-1に示すとおりであるが、これら以外に留意すべきことを次に挙げる。

- ① 容器型混合機のように大容量の容器に原料を仕込んだり、逆に混合物を取り出す場合、置換空気で大量の粉塵が発生するため、接続口をオープンにしておくと粉塵が噴出して汚染の原因となることが多い。このため、仕込み時や取り出し時には図3.4.4-1に示すような適切な排気とか置換システムを採用し、かつ、接続部脱着時の粉こぼれ対策を実施するなどの細かい配慮が必要である。



各部ダンパーの開閉状態と接続部脱着状態

| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|
| ホッパー仕込時 | 開 | 開 | 閉 | - | - | - | 閉 |
| 混合機仕込時 | 開 | 閉 | 開 | 着 | 着 | 脱 | 閉 |
| 混合仕込終了時 | | 開 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | ↓ | 閉 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| 混合時 | 閉 | 閉 | 閉 | 脱 | 脱 | 脱 | 閉 |
| 混合物取出時 | - | - | - | 脱 | 脱 | 着 | 開 |

図3.4.4-1 混合機仕込・取り出し時の排気・換気システム

- ② 混合機は洗浄後の乾燥を自然乾燥にたよることが多いが、この場合に水の溜まり場所ができることで雑菌の繁殖の原因ともなるため、溜まり場所を作らない工夫が必要である。また、大型機で定置洗浄する場合、蒸気洗浄するとか、洗浄後に各部に強制的に熱風を送風する乾燥システムを採用するのが望ましい。
- ③ 機械攪拌式混合機の場合、稼動時、攪拌羽根は高速で回転し、かなり粉体圧力を受けるため、仕込み量制限に気を付けるとともに、定期的に羽根の磨耗・変形や軸の沈みや攪拌容器本体とのクリアランス変化が無いことを確認すること。

3. 4. 5 造粒設備

1) 押し出し造粒機

円筒押し出し製粒法は、形状の良くそろった表面のなめらかな円柱状顆粒を製造できることに大きな特徴があり、流動層造粒や攪拌造粒などにより得られる不定形でポーラスな顆粒と異なり、緻密な表面となるため表面的にはコーティングしやすい。従って、徐放性製剤などの機能性製剤や苦味マスキングなど服薬性向上を目的とする製剤に非常に適した造粒方法であるといえる。しかも捏和、押し出し製粒、乾燥、整粒という大規模連続ラインを構成することが比較的容易で、大量品目を製造するのにも適した方法でもあり医薬品産業のみならず、出汁調味料やヨーグルトに添付されている砂糖など、食品業界でも汎用されている。縦型円筒押し出し製粒機の構造を図3. 4. 5-1に示すが、捏和物を押しえつける押しえ羽根とそれを円筒へ押し付けて、押し出す押し出し羽根とで構成されている。顆粒の大きさはパンチング板孔径で決定されるが、通常は0.45mmという細かいものから、1.2mm程度のかかなり太い孔径までがあり、目的に応じて使い分けられている。

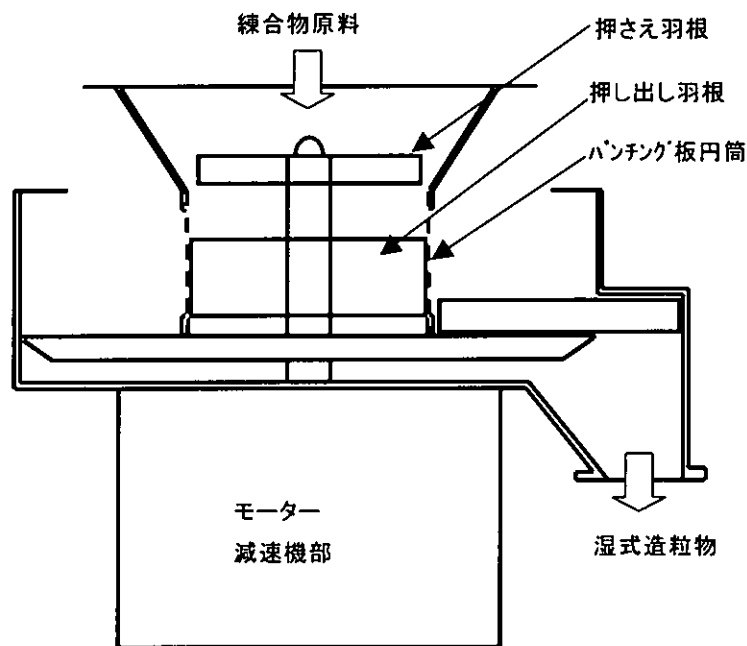


図3. 4. 5-1 円筒押し出し製粒機

この装置はその構造が簡単であることから、組み付け状態に問題がなければ装置自身からの異物発生は少ないが、パンチング板円筒は長時間使用すると破損の恐れが生じてくるため、使用時間の管理や円筒のふくれ具合の管理、そして使用前後に異常のないことを十分に確認することが必要である。一般に、パンチング板孔径とパンチング板の板厚とはほぼ同一にするので、0.45mmの孔径の板厚みは0.45mmという薄さになる。このような円筒に過剰な押し出し圧が作用するとパンチング板が破損して製品中に金属が混入する事故となるため十分な注意が必要である。そのためには、孔の開け方や補強リングといった製作上、設計上の配慮や押し出し圧が高くならないような処方設計、捏和条件の設定が必要である。

なお、新品の円筒を使用する前には、金属粉の付着や孔周りにバリが発生していることがあり、これらが製品中に混入しないように、十分な洗浄をすることが必要であるが、研磨性のある酸化マグネシウムなどが入った捏和物で一定時間押し出し製粒をしてこれらを除去した後に生産に使用するのがよい。この時、バリを積極的にペーパーやすり等とすると製粒速度や製粒物の緻密性が変化し、最悪、製粒できなくなる場合があるので注意を要する。

2) 流動層造粒機

流動層造粒法は他の押し出し法や攪拌法による顆粒よりも圧縮性に優れた顆粒が得られることが知られており、わが国で繁用される造粒方法である。この造粒法に使用されるのが流動層造粒機であり、その概要図を図3.4.5-2に示す。

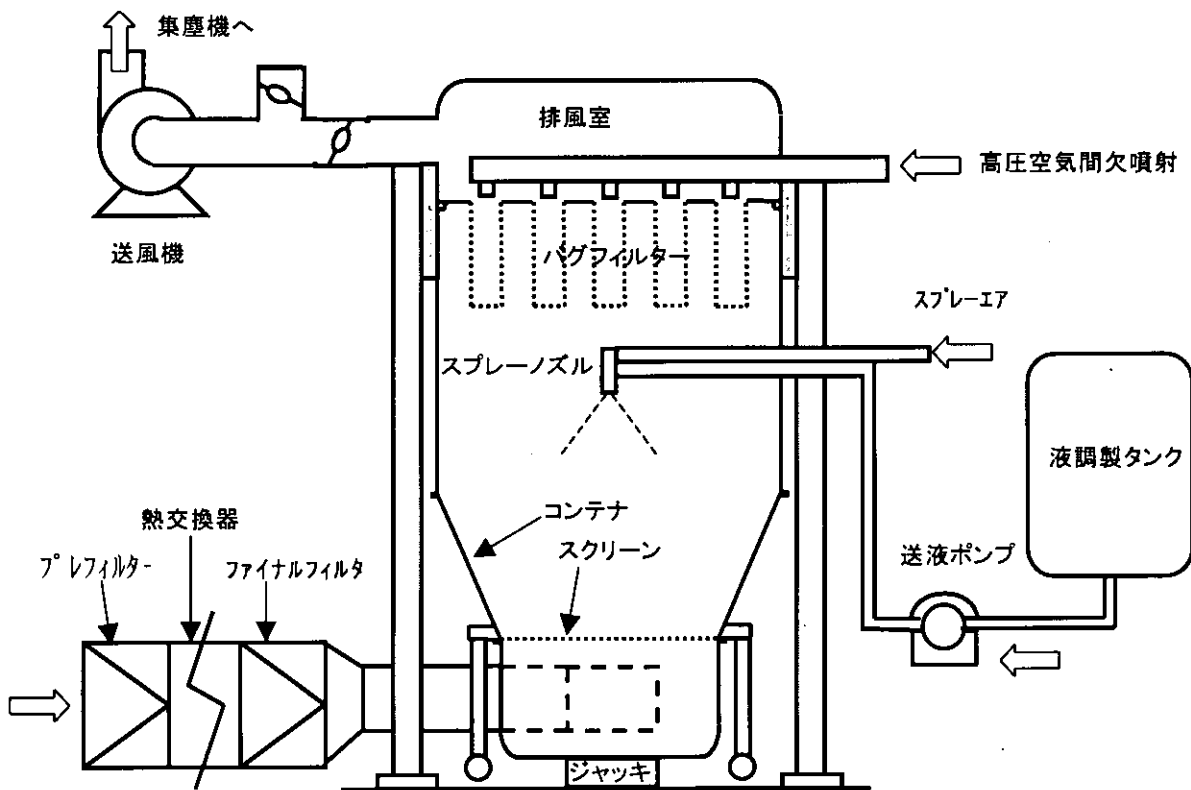


図3.4.5-2 流動層造粒機概要図

この造粒法の概要はコンテナ下部からスクリーンを通して供給される熱風中で適正流動状態にある原料粉末に対して結合剤溶液をスプレーノズルにより噴霧して粒子間に液体架橋を形成させ、これに伴う凝集力により所定の粒度や物性を持つ造粒粒子を製するものである。この装置の特長は造粒物と直接接触する部分に機械の摺動部や駆動部が無いことである。このため装置から発生する汚染物質が他の造粒装置に比較してかなり少ないことが考えられる。しかし反面、装置が作業室の天井まで達するなど大型となる場合があり、また爆発放散口や空気取り入口から送風ダクトを通して、流動層本体を経由して排気ダクトまで非常に長大な空気流路があるのも事実であり、汚染の危険性は決して少なくない。基本的な汚染防止対策は表3.4-1のとおりであるが、流動層造粒機はこのように特殊な形態をしているため、各部分部分について個別に汚染物質対策を述べる。

2)・1 空気取り入れ口～送風ダクト

空気取り入れ口にはフィルターが設置されており、取り入れ空気中の塵埃などの汚染物質を除去している。取り入れられた空気は送風ダクト内を流れて吸気ダンパーや熱交換器を経由してコンテナ下部のスクリーンに到達する。送風ダクトや熱交換器は直接造粒物と接触するものではないが、もしも錆びなどが発生すると気流に混入して造粒物を汚染する危険性があるので、発錆しない材質を使用することが望ましい。通常、その後に高性能フィルターまたはH E P Aフィルターを設置して、これらの汚染物質が通らない配慮をするが、フィルター設置場所はできる限り造粒流動層部の近くが望ましい。また送風ダクト内には造粒物の微粉がスクリーンから漏れて落下するため、品種切り替え時には水洗できる構造としておくことが望ましい。排水口を設ける場合、流動層は陰圧で運転されるため、室内空気が吸い込まれないよう、また排水配管と直結する場合は排水が逆流して造粒物を汚染しないよう、完全に密閉できるようにしておくことが必要である。

2)・2 スクリーン～バグフィルター

この部分は有効成分や添加剤などの原料を仕込み、造粒や乾燥を実施する領域であり、直接薬剤が取り扱われる部分である。この領域で異物や汚染物質、残留薬物などが存在すると、直接製品へ混入するため細心の注意が必要である。そこで、以下に異物発生源や薬物が残留しやすい部分とその対策について述べる。

a) スクリーン

コンテナの底部はステンレス製のスクリーンとなっている。通常は図3.4.5-3のようにコンテナ台車に保持用のメッシュ板を置き、その上にスクリーンをのせて固定用の枠で押さえ、ネジで固定される。その上にガasketを介してコンテナ本体を載せ、再度ネジで固定されている。このようにコンテナの底部はスクリーン類が複数層になっているため、所定の洗浄性能を確保するには一つひとつの部品に容易に分解でき、別個に洗浄できる構造になっていることが望ましい。大型の流動層造粒機の場合はコンテナの重量がかなりのものとなるため、コンテナの分解・組み付け用にクレーンやリフトを分解洗浄エリアに設置しておく必要がある。また、スクリーンのメッシュ内に入り込んだ薬剤はブラシ洗浄では容易に除去できないことが多く、高圧ジェット水やスチーム洗浄などによる強力な洗浄ができるように高圧水発生装置や噴射ノズル、スチーム洗浄機などを装備しておくことが望ましい。またコンテナ底部のガasketやコンテナとケーシング間のガasketはほつれたり脱落しやすい材質は避け、定期的に点検・交換できるような仕様しておくことが望ましい。なお、薬剤の生理的活性度の強さによってはスクリーンメッシュやガasket類を専用化するなども検討することが必要である。なお、コンテナ類は一つの流動層で複数個使用する場合が多く、本体から切り離されたコンテナ類は一時保管エリアで静置され

るが、開口部がオープンの状態では粉塵による汚染や異物の落下などの恐れがあるため、専用のカバーや蓋を取り付けておくことが望ましい。

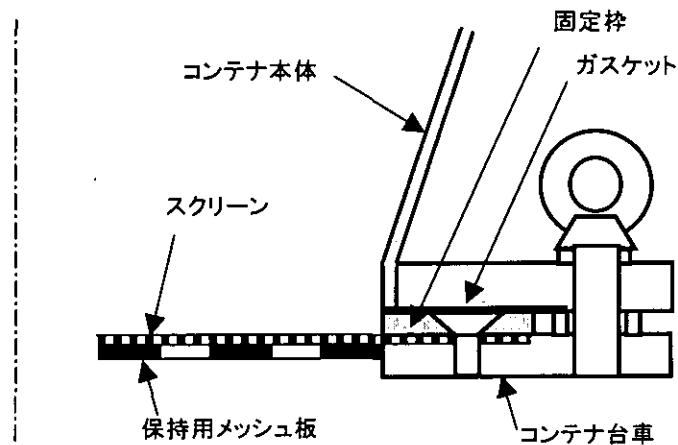


図3. 4. 5-3 コンテナスクリーンの保持例

b) スプレーノズル、送液ポンプ

スプレーノズルにはスプレー液とアトマイジングエア、それに弁開閉の圧空が供給される。このうち直接製品に噴霧されるアトマイジングエアの配管には異物除去のためにフィルターを設置しておく必要がある。また、スプレー液用のポンプは構造が簡単で異物発生が少ないという観点からチュービングポンプが多用されるが、チューブの材質には充分注意するとともに、劣化による破損を未然に防止するために使用時間を管理することが必要である。もちろんスプレー液配管にも適切なフィルターを設置して異物混入を防止することが望ましい。ノズルにつながるスプレー液や圧空用の金属配管は一方ではノズルを流動層の中央部で保持する機能を有するが、一般には容易に分解できない構造であり、使用後に一次部品にまで分解して洗浄することは少ない。このため、生産終了時には熱水によるCIPなどが実施できるような仕様にしておくことが望ましい。

c) スプレー液調製タンク

スプレー液を調製するために使用するタンクであり、通常は外部から汚染物質や異物が浸入しないように密閉構造とされている。大型のタンクになると、投入する仕込液の量を先述した流量計で管理する場合や、それ自体をロードセルの上に乗せて固定し、仕込み量やスプレー液の調製出来高を確認する場合がある。なお、大量のスプレー液を調製する場合、造粒当日の調製作業は造粒工程の効率を著しく低下させる場合があるため、前日調製を実施する場合がある。この場合は微生物汚染が発生しないようにスプレー液を加熱殺菌できるような仕様としておく必要がある。

d) バグフィルター

バグフィルターは造粒物が流動空気とともに系外へ飛散しないように設置されたフィルターであり、通常は合成繊維の布フィルターである。バグフィルターは流動層造粒機が稼動中に定期的に払い落とし（高圧空気間欠噴射やシェーキングなどの方式がある）されるため、その材質はフィルター前後の差圧と払い落とし操作に充分堪えうる強度を有し、繊維のほつれや脱落がないものとする必要がある。なお、粉塵爆発を防止するため、バグフィ