

ルター内に炭素繊維などの導電繊維を織り込む場合があるが、バグフィルター繊維との強度差により導電繊維が選択的に切断脱落して異物化する場合があるため、種類の異なる繊維を織り込む場合には十分に注意する必要がある。なお、バグフィルターには薬剤が強固に吸着し完全な洗浄が困難であることが多く、また薬剤によっては染色されることもあるため、薬剤の生理活性度などを勘案して製品ごとに専用化するなどの対応が必要なことが多い。

2)-3 排気ダクト～集塵機

バグフィルターから先の排気ダンパーに至るまでを一般に排風室と呼び、バグフィルターと同等の清浄度を確保することが望ましい。しかし大型の流動層になるとかなり高い場所に位置するため、作業者がはしごなどで登って洗浄するなどの方法をとらざるをえない場合があり、かなり危険な洗浄作業となる。このため、作業者が高所でブラシなどによる手洗浄などをしなくても良いように高圧水による噴射洗浄ができる構造とすることや、作業者の安全作業が可能となるような作業デッキや洗浄用の開閉扉などを排風室に設置することが望ましい。もちろん、できるだけ洗浄しやすいように凹凸を極力少なくした構造にすることも必要である。

排気ダンパーから先の集塵機にいたるまでの排気ダクトは場合によっては数十メートル以上の長距離となることがあるが、中には屈曲して洗淨しようにも有効な洗淨方法をとりにくいものもあるため、洗淨の対象とされない場合が多い。このため、この部分には長年にわたり粉塵が堆積している可能性があり、製品の汚染防止の観点から考えれば空気の逆流には充分注意しなければならない。そのためには排気ダンパーの密閉性と空調システムとの連動を十分に検証しておくことと定期的な確認が不可欠である。

集塵機にはいろいろな種類があるが、バグフィルターにより集塵するタイプが主流である。バグフィルターは定期的にパルスジェットなどで逆洗され、捕集された粉塵はトラップに堆積してゆく。この集塵機も洗淨の対象から外される場合が一般的であり、空気の流動層への逆流には細心の注意が必要である。このように排気ダクトから集塵機までは粉塵や異物が多量に存在しているが、通常はその存在が忘れられていることが多く、改めて汚染という観点から再検討が必要な部分である。

2)-4 爆発放散口

爆発放散口は、万が一流動層内で粉塵爆発が発生した場合、その爆風をバイパスに流して被害を最小限に食い止めるための排気ダクトである。したがって、通常はこのダクトは密閉状態となっている。ただし、その設置目的ゆえに強固な完全密閉とすることはできず、場合によっては、外界に開放状態となっている場合がある。この場合、風雨の流入や虫の発生、鳥の営巣など異物や汚染の原因としては極めてクリティカルな部位となりうる。このため、開放部に簡単な蓋を設置するとか、鳥などが休息できないような構造にするなどの対応が必要である。

3) 攪拌造粒機

攪拌造粒機は図3.4.5-4に示すような形式の装置であり、原料粉末を高速回転翼で強制攪拌し、この状態で結合剤の水溶液を注加して造粒を実施するものである。結合剤は水溶液で加えても良いし、予め粉末で加えておいて精製水のみを加えて造粒中に結合剤を溶解させて造粒を実施することもある。通常は高速攪拌翼に加えて、図3.4.5-4に示すように装置壁面に垂直方向に高速回転するサイドチョッパー（クロススクリュウ）を装備している機種がほとんどであり、これにより粗大な造粒物を粉碎して、均一な造粒物を得る

ことができる。

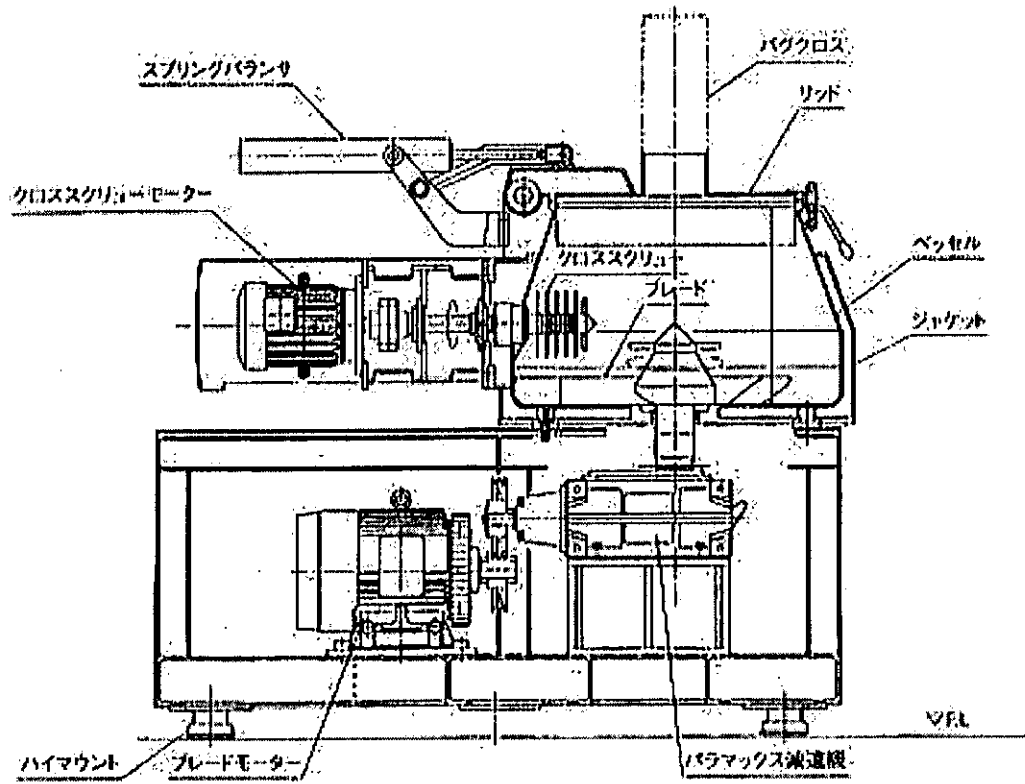


図3. 4. 5-4 攪拌造粒機の例^{2), 3)}

この攪拌造粒装置でもっとも異物汚染源として注意しなければならない部分は、高速で回転するシャフト部分である。ここに粉末が混入すると直ちに黒色の異物となり製品を汚染する。このためシャフトにはシールエアが常に装置内部に向かって噴射されており、これによって粉末のシャフトへの侵入を防止している。また、シャフトの駆動側に異物があるとやはりシールエアに乗って製品を汚染するため、シャフト部分は適切なラビリンス構造とする必要がある。一方、この装置を洗浄する際には、装置内に水を張るのが一般的であるが、水がシール部分に浸入すると錆びなどの異物発生の原因となるため、洗浄時にはシールエアの圧力をかなり強いものとしなければならない。このため、シールエアの圧力は生産時と洗浄時で切り替えられるようになっていることが望ましい。もちろんシールエアは適切なフィルターにより濾過されていることが必要である。

この装置は、生産時にはシールエアにより、装置内部は陽圧となるため、その圧力を逃すバグフィルターが設置されている。このバグフィルターは流動層造粒機や他の装置と同様に完全な洗浄が困難な場合があるので、製品によっては専用化することが望ましい場合がある。

大型の装置になると、攪拌翼も大型となってその重量がかなり重くなる。このため、組み付けや分解などのとき安全性に問題が生じ易いし、不注意に装置内壁などと攪拌翼を衝突させると金属異物の発生源となる。このため、攪拌翼は分割できるような構造とすることや、内部を中空にして重量を極力減ずるとか、それでも重い場合、ウインチなどの付帯設備を設置する配慮も重要である。

3. 4. 6 打錠設備

1) 打錠機

一般に医薬用錠剤の製造に繁用されている打錠機の作動原理展開図を図3. 4. 6-1に示す。特殊な仕様のもを除いて、予圧圧縮および本圧圧縮の2つのローラーによる2段圧縮機構が通常採用されているが、この予圧圧縮ローラーについては詳細な検討が行われ、その本質的な機能が単なる粉粒体内の包含空気を脱気するためばかりでなく、圧縮時間延長によるキャッピング抑制効果にあるとされた。この知見に端を発して3段圧縮打錠機や傾斜ローラー打錠機などが開発され、打錠機の成形性が飛躍的に向上した。さらに最近ではキャッピング防止のため真空下での打錠が可能な機種も発売されており、また一方では図3. 4. 6-2に示すように処方量の滑沢剤の一部または全部を杵・臼に噴霧して滑沢する打錠方法すなわち外部滑沢打錠機が実用化されつつあり、スティッキング対策や安定性向上、口腔内速崩壊錠などへの応用が指向されている。

一方、最近の打錠技術、とりわけ錠剤重量自動制御技術は各種センサーの開発やコンピュータ技術の高度化に伴って著しく進展し、打錠機の24時間無人運転なども実施されるようになってきている。これらの動きと調和するように打錠機の異物対応もかなり進み、高い密閉性や遠隔操作により、以前と比較して著しい汚染防止対策が可能となっている。しかしながら、打錠機はその機構・構造ゆえに異物の発生源が多く、今後とも異物対策や汚染対策の向上が望まれている。

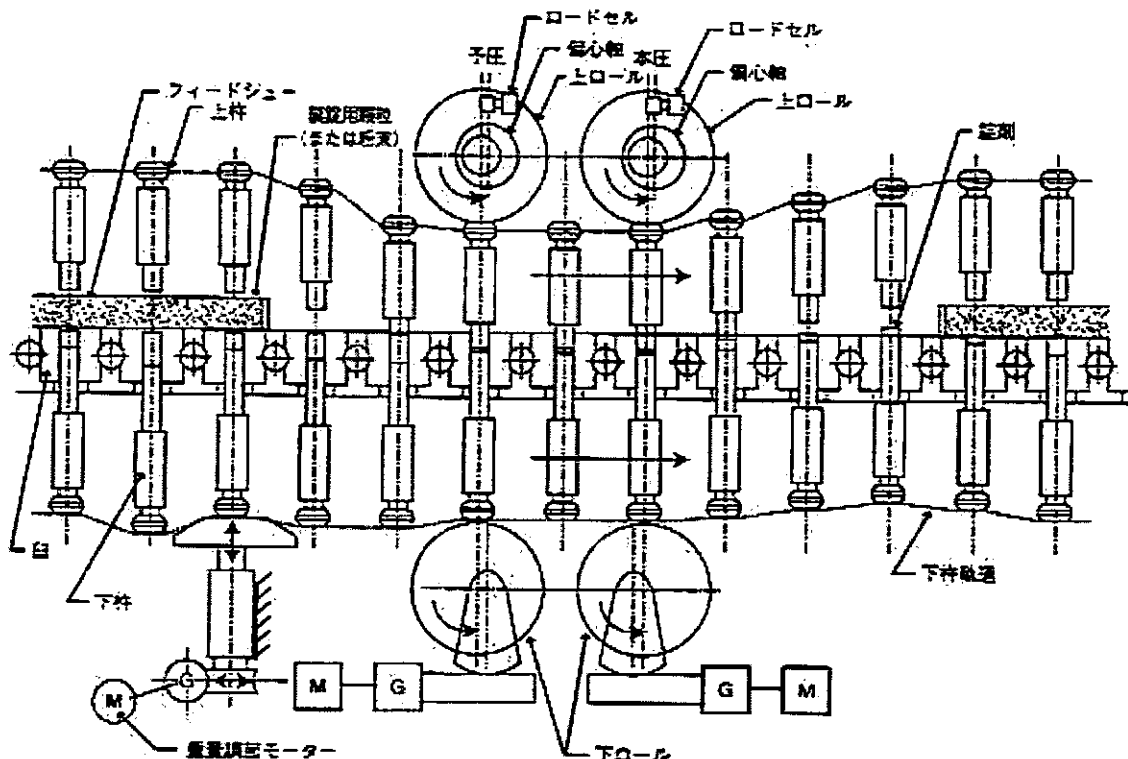


図3. 4. 6-1 打錠機作動原理図

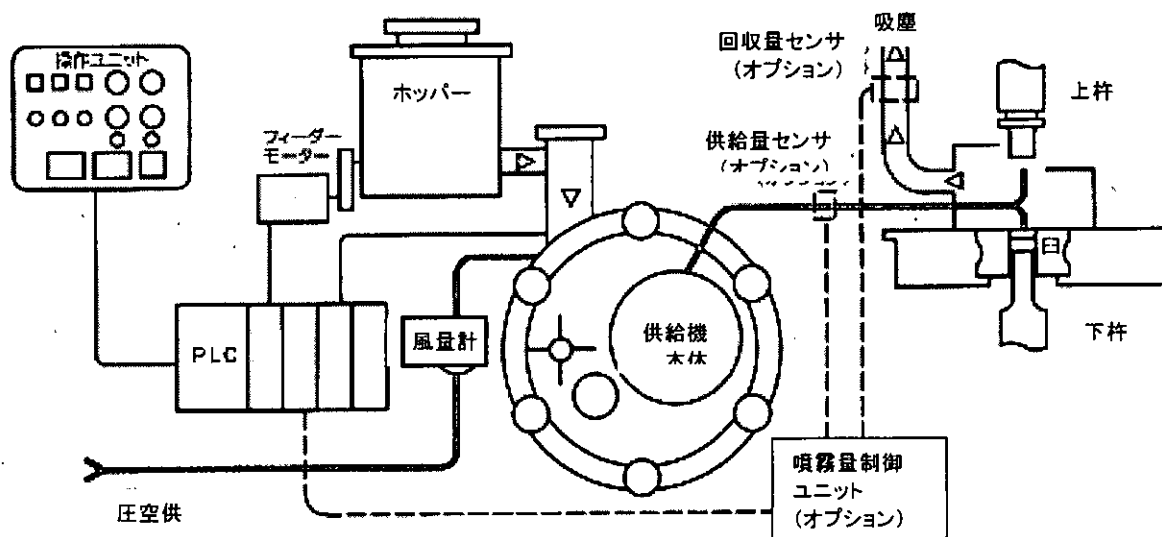


図3. 4. 6-2 外部滑沢打錠機概要¹³⁾

2) マグネットによる打錠機供給前での磁性異物の除去

異物対策の基本としての「異物を持ち込まない」という観点からすれば、打錠機への粉粒体供給部分で固形製剤用原料粉末や中間製品中の異物除去が望まれる。中でも磁性異物に対しては、粉粒体の供給経路にマグネットを設置し、その磁力によって捕捉する方法が採られる。すなわち、複数のマグネット棒を粉粒体の通過経路中に設置して、その間に打錠用粉粒体を流し、混入する磁性異物たとえば鉄粉やステンレス摩耗片などをマグネット棒に捕捉する方法である。設置場所としては、打錠用顆粒を供給するホッパーの入り口であるが、これにより予め磁性異物を除去した後、打錠機へ供給することが可能となる。この方法によれば、篩過では対応できない非常に細かい磁性異物の除去が可能となるが、折角捕捉された磁性異物が粉粒体の流れによって削り取られ、粉粒体中に再混入してしまうという問題があり、このことを避けるためには粉粒体の流れの線速度を落とすなどの対策が必要となる。一般的には、打錠機への粉粒体の供給速度は、その線速度が比較的ゆるやかでしかも一定であり、その心配は不要な場合が多く、この方法を採用するにふさわしい工程であると言える。

異物除去用に使用されるマグネットの強度は通常 6000~12000 ガウス程度であるが、強ければ強いほど磁性異物捕捉効果が上昇し、かつ捕捉異物の粉粒体による削り取られも減少するが、マグネットを強くするとその確実な固定方法が必要となるし、マグネット同志の、あるいは磁性を有する機械部品との間の強力な接着力のために、分解、組み付けなどのハンドリングにおいて危険が生じる可能性もあるので注意が必要である。

使用したマグネットは、ロット毎あるいは1日処理毎に分解して、捕捉された磁性異物を透明粘着テープに転写し台紙に固定して管理記録を作成しておくことが重要で、このことにより磁性異物の混入量の推移を把握でき、磁性異物が異常に増加した場合などに、前

工程の再点検や原料メーカーへのフィードバックがタイムリーに実施できる。また、打錠機から錠剤となって排出される過程においても金属検知器を設置し、打錠工程で発生した金属異物を内在した錠剤を除去することが一般的である。

3) 打錠作業における異物対策

打錠工程に限ったことではないが、製造設備の接薬部から混入する異物は勿論のこと、接薬部以外や周辺の付帯設備、収缶具、治工具類なども異物対策の対象とする必要がある。実際問題として周辺設備からの緩んだネジの落下やカーテンの吊り具の落下、表示のためのビニルテープやセロテープ類が劣化して異物の発生源になることなどは、製造に長年携わってれば多少とも経験されていることであろう。混入の危険性のあるところでは、可能な限りそれらを排除したり、脱落を防ぐ固定方法、あるいは脱落しても製品に混入しないなどの配慮が必要である。

打錠機においては、他の製剤機器と異なり異物発生源が多数存在する。特に、上ホルダーガイドや圧縮ローラー部で発生する油塵異物は大きな問題となりやすい。このため、通常の打錠機では図3.4.6-3に示すように、上ホルダーガイド部や上ローラー部分と打錠用顆粒があるターンテーブル部とをラビリンス構造で分離するとともに、上ホルダーガイド部分から落下する異物をシリコンゴム製のジャバラカバーで受ける構造が採用されている。この方式を用いるとかなりのレベルで油塵異物の錠剤への混入を防止することができるが、このジャバラカバーが外れて落下すると打錠機内でバラバラに破損し、それ自身が重大な異物汚染の原因ともなりうる。このため、作業者が不在の終夜無人運転においてはジャバラカバーは不向きとする意見がある中、ジャバラカバー脱落センサーなどを設置して対応しているケースもある。

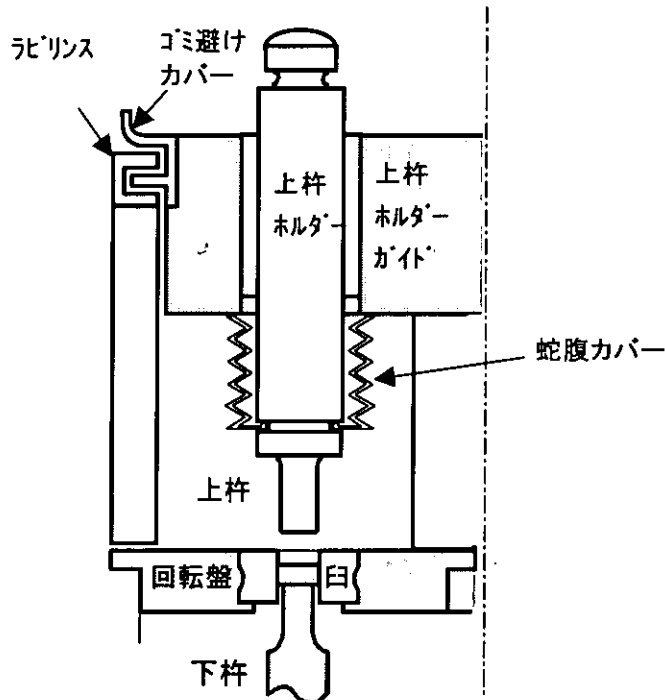


図3.4.6-3 回転盤上の異物対策

一方、経時的な劣化が異物発生源になることも多い。それらの代表として、打錠機の杵欠け、樹脂類の劣化、各種ホースやパッキングの傷み、ペンキの剥離などがある。あらゆる部品の劣化、摩耗は、すべてが異物発生の原因になるとみて注意しておく必要がある。そして、これらに対しては実稼動時間に対応した取り替え周期の設定、定期的あるいは使用前後の点検などで対応しなければならない。また、部品の組み付けにおいては適切なクリアランスの設定が必要である。打錠機のような精密機械の場合、このクリアランスが不適切であると金属同士の接触による重大な金属異物汚染の原因となる。

なお、最近の打錠機には水洗仕様のもものが市販されるようになり、固形製剤設備で唯一水洗ができなかった打錠機がようやく他の設備と同等の清浄性を確保することが可能となった。このものの洗浄グレードには数段階あり、ターンテーブルおよび杵とガイドの部分のみを取り外して洗浄できるもの、機械全部を水洗できるもの、水洗したあと真空乾燥するものなどであるが、一般的な薬剤ではターンテーブル部分など直接薬剤が接触する部分の水洗で目的を達する場合が多いが、高生理活性な薬剤やバイオハザード対策が必要な薬剤では全体の水洗が可能な仕様、場合によっては作業者が洗浄の初期に関与しないCIPが可能な打錠機が採用されることがある。

また、生産行為中の作業由来の異物などを防ぐ目的で、設備の無人化や遠隔操作、カバーによる機械の遮蔽などは一般的に実施されるようになってきている。一方、旧式の打錠機では突発的な杵の折損事故の発生で折損片が打錠機の各部品に接触または衝突してダメージが拡大し金属片が大量発生する事故が発生することがあったが、最近の打錠機では杵の折損などの異常を打錠圧力のリアルタイム監視により自動検出し、機械を緊急停止する機能が作動するため、この種の事故による製品の汚染を最小限にとどめることが可能となっている。勿論、錠剤にわずかな金属片が混入しても検出できるように錠剤を金属検知器などに全数通すことも一般的に実施されている。

なお、異物が検出された場合、その由来を突き止めることは、通常の見視による探索では困難なことが多く、光学顕微鏡は勿論のこと、SEMやTEMなどによる微細構造の観察、そしてFTIR（フーリエ変換赤外分光光度計）による異物の分子官能基の同定やEPMA（電子線マイクロアナライザー）や原子吸光による元素分析などの機器分析が必要となる。一般的には、形態的な観察にはSEMを、プラスチック類の同定にはFTIRを、重原子含有異物の同定にはEPMAが有効であることが多い。

3. 4. 7 コーティング設備

1) パン型コーティング機

パン型コーティング機の概要を図3. 4. 7-1に示す。糖衣やフィルムコーティングなどにかつては幅広く使用されていたもので、今日でも一部の糖衣錠には依然として使用されている。糖衣液のみの注加では時間を要するので、粉末で散布する操作を挿入することもある。糖衣パン内で転動する錠剤は、重量が大きいものほど手前側に出てくるようになるため、適切な錠剤攪拌機構をパン内に設置して錠剤が重量で偏在するのを防止し均一な被覆ができるようにパツルの形状や取り付け場所が状況に応じて設定されている。

フィルムコーティングも同様にフィルム液のスプレーと乾燥のサイクルで実施されるが、糖衣パンの場合、乾燥は錠剤層の表面からしか行われず、乾燥時間が律速となって操作時間が長期におよぶため、かつては乾燥を早める意味で有機溶媒がスプレー液に使用されることがあった。しかし、次項で述べる通気式のコーティング装置が開発され、また製剤中の残留溶媒が問題視されるようになった現在、有機溶媒を使用するフィルムコーティング

は徐々に減少している。

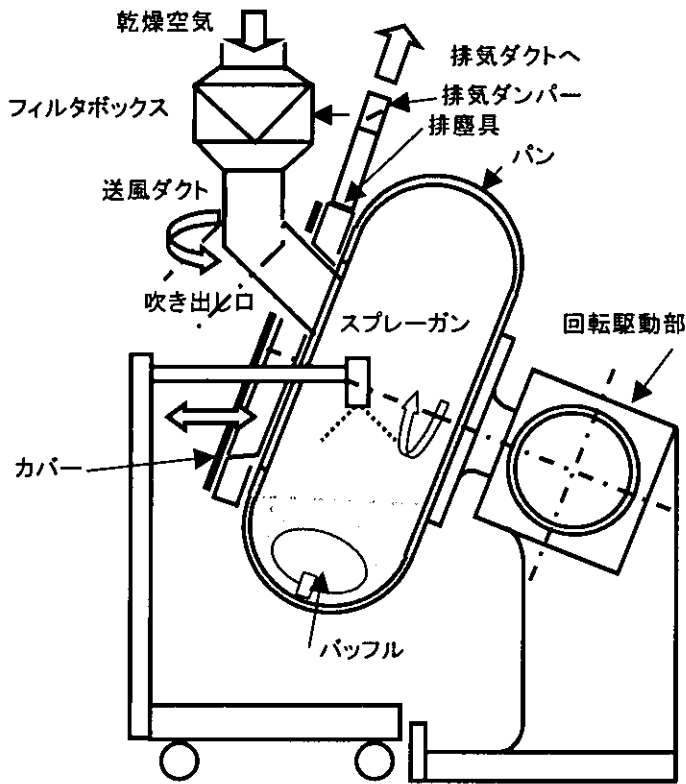


図3. 4. 7-1 パン型コーティング機

この装置は形状が極めて簡単であり、金属同士の接触や回転軸の露出部分などもないことから装置自身に異物の発生源や汚染源は少なく、パッフルの取り付けガタに気をつけておけば、汚染の原因はもっぱら装置の外部にあると言える。最も問題なのは、外に大きく開いた開口部分であり、ここから浸入する異物に対する対策は非常に重要である。そのためには、排塵具に送風ダクト部分を除いた開口全面部を被うカバーを取り付けることが必要である。

もう一方の異物混入ルートである乾燥空気送風ダクトは、ダクト内の異物がパン内に混入することを防止するため、なるべく吹き出し口に近い位置にフィルターを装着し、かつフィルター以降の給気ダクトは洗浄可能な機構（着脱可能）とすることが望ましい。同時に、排気ダンパーは密閉性を高くし、排気ダクト内に付着した粉末などの排気混入物の落下を防止することも必要である。

また、排気部（ダクトおよび排塵具部）は全て洗浄可能な構造とすることも検討する必要がある。仕様によっては、パンの外壁に防音材を兼ねて保温材を取り付けることがあるが、熱、水ぬれなどにより損傷、腐食する場合があるので、その材質に注意するとともに定期的な検査と交換が必要な場合がある。

更に注意を要するのは、コーティング液スプレーノズルとか粉末散布装置の支持部とパン開口部の接触による金属異物の発生である。支持部は通常ストッパーを取り付けて、パンと接触しないようにしているが、ピンや各部のガタで接触する場合があるので、定期的に点検が必要である。特にストッパー部や回転部を止めネジで止めている場合があるが、これはやめた方がよい。より確実な位置決めピンを推奨する。どうしても止めネジを使用する場合は相手側にかなり深めに座グリし、組み立て時に確実に座に入っていることを確認してから締め付けること。更に緩み止め対策としてダブルねじや緩み止めネジを使用するなどの工夫をするとともに、使用ごとに緩みやパンとの接触がないことを確認するなどの細心の配慮が必要である。

2) 通気式コーティング装置

通気式コーティング機は、上述のパン型コーティング機が錠剤層の表面からの乾燥であり、乾燥効率が低いことに着目して開発された図3. 4. 7-2に示すような装置である。その特徴はパン部に細かい孔の開いたパンチング板を使用し、このことにより乾燥空気は錠剤層を強制通過してパンの孔から排気口へと流れることができることである。このことにより、従来のパン型コーティング機に比較して非常に高い乾燥効率を確保することが可能となった。この高い乾燥効率によってコーティング液に有機溶媒を使用せずに効率よくフィルムコーティングすることが可能となり、現在はこの装置による水系フィルムコーティングが主流となっている。

一方、この装置はパン型コーティング機と比較して構造が複雑となるため洗浄性はかなり低下する。そこで、品種切替時はパンチング板の洗浄を確実にを行うために着脱可能であることが望ましいし、またパン内、外の洗浄および給気、排気ダクトの洗浄は全て自動洗浄となっている機種が殆どであるが、特に排気ダクトの立ち上がり部位などのデッドスペースでは色素などの固着物が洗浄しきれないことがあるため、手動（ジェット洗浄機など）による洗浄が可能な仕様であることが望ましい。給気ダクトには、出来るだけ給気出口に近い位置にフィルターの設置が必要であること、液送ラインには適切なフィルターが必要であること、給気、排気ダンパーの密閉性、コーティング液スプレーノズルとか粉末散布装置の支持部とパン開口部が接触しないようにする配慮などはパン型コーティング装置と同様に事前に検討しておくべき項目である。

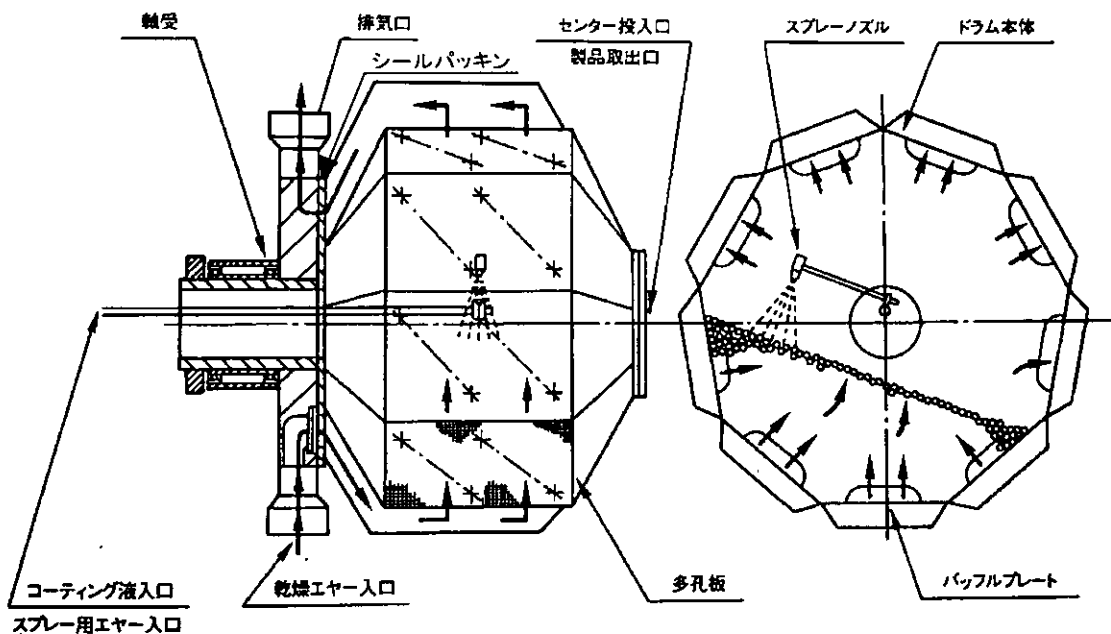


図3. 4. 7-2通気式コーティング装置

なお、パン回転部と固定の給気ダクト部とに生じる隙間に取り付けるシールパッキングは異物化する可能性の高いものとして認識しておく必要があり、なるべく摩擦抵抗の小さい、かつ、むしれにくい材質とすることなどの配慮が必要である。

3. 4. 8 カプセル充填設備

1) カプセル充填機

カプセル充填機の汚染防止対策は基本的には表3. 4-1のとおりであるが、これ以外に考慮すべき事項を次に述べる。

カプセル充填機は機構的に打錠機と比べ、摺動部分が少なく、また、圧縮ローラーなどの構造がないことから接薬部付近に油塵の発生個所がなく、正常に使用していれば異物発生源が少ないと考えられている。また、接薬部は全部品洗浄することが可能であり、清浄度を保つのは容易である。しかし、カプセルサイズごとに部品が共通化されてはいるものの、他の製剤機器に比べ、各サイズごとの部品点数が多く、しかも精密な組み付け精度が要求される。特にカプセル搬送部ではカプセルのロット変動により滑りが変わることが多く、そのたびに微調整が必要となる場合が多い。そのため、カプセル充填機の組み付け・維持管理には、専任の保全員が行い、厳密な組み付け標準を設定し対処しているところが多い。それでも、品目によっては長時間連続運転すると少しの組み付け不良でも発熱膨張等で部品接触したり、粉末飛散・付着量が増大してカプセル搬送不良による噛み込み、カプセル落下、稼動部分での固着等が発生することがあるので、監視員を付けて運転する等の対応が必要である。

しかし近年では空カプセルの品質が向上し、部品の共通化、全部品の位置決めや部品点数の減少・軽量化など、設計・製作上での工夫がなされてきており、特殊技能を有していない一般の作業員でも組み付けは可能になりつつあり、また組み付け不良などの異物発生のリスクもかなり低下してきている。

また、数少ない摺動部分である、粉末充填方式の時のピンや顆粒充填方式の時の秤量マスライド部分は滑りやすく硬い表面処理を施すことで、異物発生の可能性がかなり低減されている。

一方、異物ではないがカプセル充填工程に特有のものとして空カプセルの混入がある。空カプセルはカプセル搬送不良やカプセル分離不良により発生するが、これが系内に入らないようにするにはカバーを取り付けたり、落下した空カプセルをすぐに真空吸引して除去するなど、装置上で配慮しておくことが大切である。しかし、空カプセルは重量が軽く、静電気付着したり、設備の死角部分に残留することがあり、常に空カプセルの発生と混入の可能性をライン上で検証することが必要である。

また、カプセル充填機の品種切り替えではカプセルサイズが同一の場合、接薬部以外では部品変更されないことがあり、その時はデッドスペースに存在する異品種のカプセルに気付かずにミックスアップを起こすことがあるので十分な注意が必要である。近年ではカプセル充填工程のみならず、検査や包装工程において全数の重量検査および外観検査が取り入れられており、異品種が市場に出る可能性は限りなく少なくなってきた。

他の異物として、生産行為中の作業員由来の異物があるが、これを防ぐ目的で、設備の無人化や遠隔操作、カバーによる機械の遮蔽などは一般的に実施されるようになっている。

また、万が一、金属異物が入っても検知できるよう、全数、金属検知器を通すことも一般的に実施されている。

近年、カプセル重量はもちろんのことカプセル結合長や結合圧も別置きで測定できるようになり、充填不良、カプセル割れや分離不良、キャップ無し、空カプセルといった不良カプセルを除去するのに役立っている。

3. 4. 9 検査設備

以上のような各装置上での対策をとっても、原料からの汚染物質や突発的なトラブルによる汚染物質の混入は防ぐことができない。これらを防止する対策として中間検査工程をおき、目視選別や各種検査機を設置して確認する場合や、最終製品の汚染物質品質確認行為として検査工程をおくことも有効である。ここでは一般的に使用される、錠剤・カプセル剤の外観の目視選別機と自動検査機の概要および汚染防止対策について以下に例示する。

1) 目視選別機

目視選別機を構造的に大別すると、錠剤やカプセル剤をホッパーから取り出し搬送する方式として、ベルト式、振動トラフ式がある。通常、片面検査後に反転して反対面の検査を行うが、搬送中に錠剤やカプセル剤を回転させて全方向を一人で目視出来るようにしたタイプもある。

2) 自動外観検査機

市販されている自動外観検査機を構造的に大別すると、錠剤やカプセル剤をホッパーから一次取り出し搬送する部分は前述の目視検査機と同様、ベルト式と振動トラフ式に加えてドラム回転式などがある。カメラで検査する部分にはラインセンサを使用する方式と2次元カメラを使用する方式がある。検査部搬送系としては、ベルト式、振動トラフ式に加え、錠剤やカプセル剤を2本の並行に走る丸ベルトの間に載せて中央を吸引することで丸ベルトに固定して搬送するタイプ、孔付きドラムに吸着して搬送するタイプ、孔内で錠剤を回転させるタイプなど、各検査機メーカーが独自の工夫をしている。

丸ベルト方式は剤形が変わってもベルト間隔を調整するだけで交換部品は要らないが、クロスコンタミを考慮した場合、分解清掃は必要である。ドラム方式は剤形に合わせた吸着ドラムが必要になり、必然的に分解清掃することになる。従って、分解・清掃し易く、部品点数の少ない検査機が有利といえる。

これら検査設備の汚染防止対策として一般的に配慮すべきことも表3. 4-1に示したことが基本であるが、これ以外に

- ① 素錠の場合、ホッパー投入時や取出時には錠剤に付着した粉塵が発生し、溜まるため、搬送系の局排対策を実施すること。
- ② ベルト式選別機で補強繊維入布ベルト表面にプラスチックやゴムを含浸させたベルトを使用する場合、ベルト端面は布のホツレが出ないように端面もプラスチックやゴムで固めた端面処理品を使用すること。また、ベルト表面は常時吸引清掃を行うこと。吸引清掃を行う位置は、検査物を搬送する直前と排出した直後に行うのが望ましい。
- ③ 振動式選別機を使用する場合は、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。また、錠剤・カプセル剤などの被検査物に傷つけないよう適正なクリアランスを保つこと。
- ④ 機械底部と床面は清掃しやすいよう密閉または150mm以上あけるのが望ましい。密閉した場合、内部清掃や組み付け部品やねじを落しても拾える構造であること。

以上、汚染物質発生観点からは磨耗や軸シール部の少ない、かつ部品点数の少ない検査機が望まれる。このような観点からすると、一次供給機としては振動フィーダが好まれる。また、検査物搬送方式としては部品点数の少ない丸ベルト式が好まれる。

3. 4. 10 小分・充填設備

医薬品は化学的に活性であり、そのままでは経時的に変化する。各種保管条件や環境条件にも耐え、服用するまでの間に変化し難いよう製剤面で工夫をするものの、製剤面だけではカバーできず、包装面に対応する場合が多い。このような品質保護と、品質表示および使用の利便性を考慮して小分・包装されるが、この最終工程で汚染があると、ここまでの製造付加価値が無駄になるばかりでなく、経済損失も大きい。従って、最終工程になる程、汚染防止はより慎重に対処する必要がある。また、最終の品質保証のために異物検査用のセンサやカメラ等を設置した自動包装機も市販されているが、検査機能をよく確認・維持しておく必要がある他、過信してそれに頼ることなく、品質は工程で作りこむものとの観点から、各工程の汚染防止に努めるのがGMP本来の思想である。

固形製剤で多用されるPTP機、SP機、瓶詰め機の概要について以下に示す。

1) PTP機

PTP包装設備の原理概要図を図3.4.10-1に示す⁵⁾。容器フィルム（ロール状の樹脂フィルム）を加熱成形して、成形したポケット内に錠剤やカプセル剤を充填し、蓋フィルム（アルミ箔）を熱接着して所定位置に切り離しのミシン目を入れ、所定の寸法に打ち抜きする。錠剤・カプセル剤の一次供給方式としては大別して振動フィーダ式、ロータリーシャッター式がある。

このように樹脂フィルムやアルミ箔を使用し、熱をかけてヒートシールするので、静電気による付着異物、ヒートシールの残渣、蒸気凝縮、フィルムシートのカット屑など、異物化して混入する可能性のある個所が随所にある。従って、局部排気を確実に行うとともに、定期的な分解清掃が大切である。

また、フィルム原反は医薬品専用のもは少なく、食品工業用に製造されるものを転用する場合が多いため、フィルム原反からの異物混入にも注意を要する。PTP機には通常フィルム面を清掃するエアクリーナまたは粘着ロールが設置されているが、エアには除電エアを使用するか、粘着ロールは定期的に清掃点検するなどの配慮が必要である。

2) SP機

SPの分包方式には、図3.4.10-2⁶⁾に示すような三方シール方式、四方シール方式、スティックシール方式がある。四方シール方式のSP包装設備の原理概要図を図3.4.11-3に示す。2本のロール状の樹脂フィルムを凹み付きダイロールで合わせて底辺・側辺の3方をヒートシールしながらポケットを作り、空いている一方から上下シュートでポケット内に散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などを充填してから上辺をヒートシールで閉じ、所定位置に切り離しのミシン目を入れ、所定の寸法に打ち抜きする。錠剤・カプセルの一次供給方式としては大別して振動フィーダ方式、ロータリーシャッター方式がある。散剤、顆粒剤はオーガー方式、計量升方式がある。

SP機もPTP機と同様、樹脂フィルムやアルミ箔を使用し、熱をかけてヒートシールするので、静電気による付着異物、ヒートシールの残渣、蒸気凝縮、フィルムシートのカット屑など、異物化して混入する可能性のある個所が随所にある。従って、局部排気を確実に行うとともに、定期的な分解清掃が大切である。

また、フィルム原反からの異物汚染に関する配慮はPTP機で述べたのと同様である。

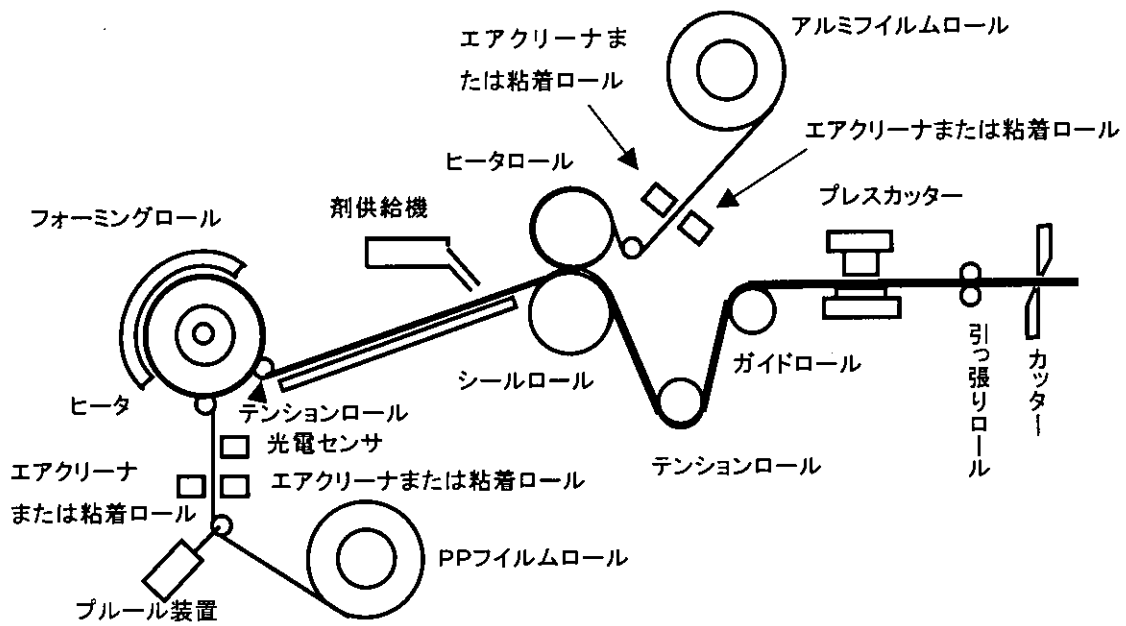
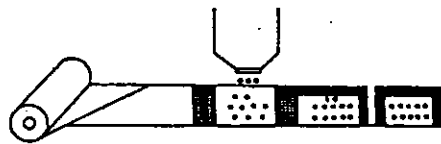
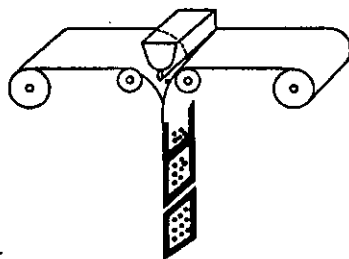


図3. 4. 10-1 PTP包装機原理概要図

1. 三方シール方式



2. 四方シール方式



3. スティック方式
(ピロー方式)

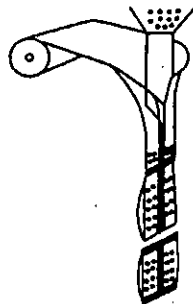


図3. 4. 10-2 SPの分包方式

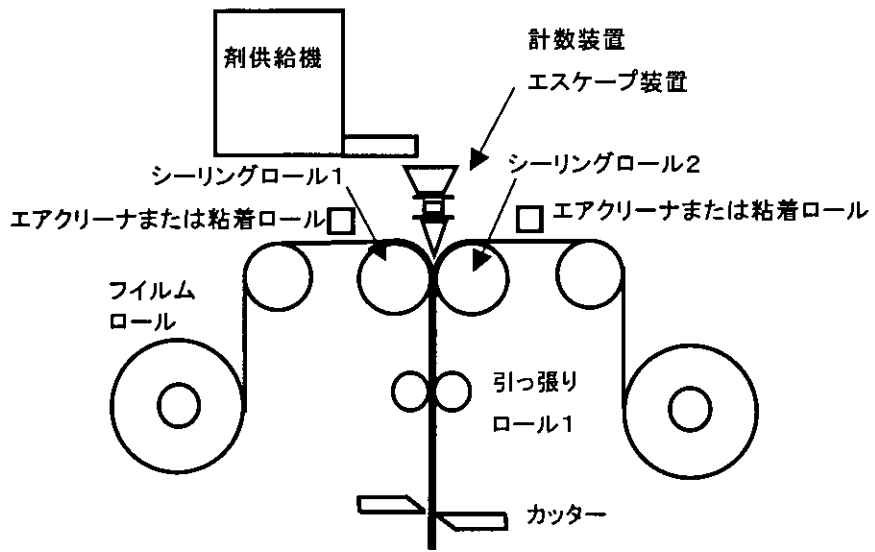


図3. 4. 10-3 SP機原理概要図

3) 瓶詰め機

瓶詰め機には、調剤薬局向けの散剤、顆粒剤用の機械もあるが、一般的には通常、錠剤・カプセル剤に使用される。その原理概要図を図3. 4. 11-4に示す⁷⁾。

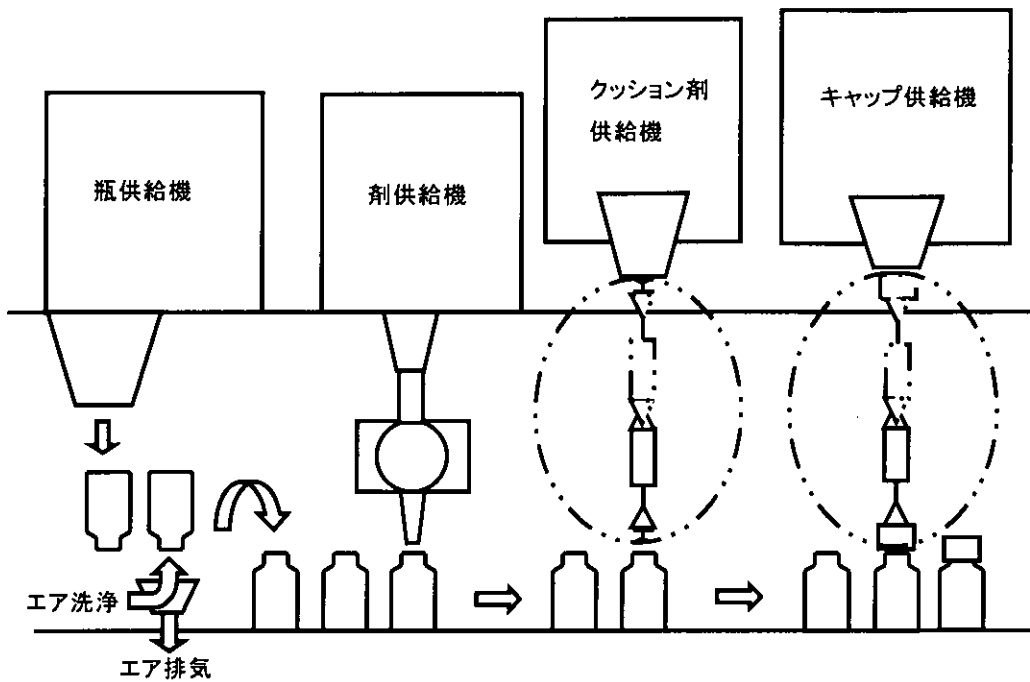


図3. 4. 10-4 瓶詰め機概

錠剤・カプセル剤はホッパーに供給され、瓶詰め機に一次供給される。一次供給方式としては大別して振動フィーダ式、ロータリーシャッター式がある。ここから計数機に入り、所定数計数し、瓶に二次供給される。計数法としては定数孔法、定長計数法、光電計数法、など各種の方法が考案されている。散剤、顆粒剤には計量升方式がある。

瓶はエアを吹き付けて汚染物質除去するクリーナ部を通り供給される。所定数充填された瓶は、錠剤やカプセル剤が輸送中に壊れないよう瓶内に緩衝（クッション）材を入れてからキャップを装着し、巻き締めをする。キャップとしては一般的にはネジ式が用いられる。

瓶としては、防湿や気密性を要する場合はガラス瓶が使用されるが、必要としない場合には、プラスチック瓶が使用される。瓶や緩衝材としてプラスチックを使用する場合は、静電気で毛髪などの汚染物質を付着させやすいので、取扱いや環境管理に注意を要する。瓶は通常、エアを吹き付けて汚染物質除去するが、除電エアを用いるタイプ⁸⁾もある。

4) PTPフィルム、SPフィルム、瓶材質について

PTPフィルム、SPフィルム、瓶詰め容器などの接薬部包装材質を含む最終製品での安定性は、薬事法施行規則第18の3条（承認申請書に添付すべき資料等）により資料の提出が義務づけられている⁹⁾。医薬品包装材国内規制として日本薬局方の一般試験法¹⁰⁾が適用される他、自主的に食品衛生法の各種試験法を適用している場合もある。瓶等の容器では厚生省告示第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¹¹⁾などがあり、USPに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¹²⁾。これら規制、規格に準拠した材料を使用することが要求される。

5) 小分・充填設備の汚染防止対策

これらの小分・充填装置の汚染防止対策は基本的には表3.4-1のとおりであるが、これ以外に一般的に考慮すべき項目を次に列挙する。

- ① 容器フィルム、蓋フィルム、容器・緩衝材、キャップなどの包装資材、中間製品の機内搬送経路は資材、中間製品の磨耗粉が発生しやすいので、適切なカバーを設置すること。なお、搬送経路および近辺は、特に汚染物質発生やゴミ溜まりしない構造とし、ゴミ溜まりしやすい箇所は局排などにより適時排出すること。
- ② フィーダ部には粉塵が漏れないよう密閉のシュートや局部排気設備を設けるなどにより粉塵飛散防止対策を採ること。
- ③ 軸シール部は、直接接薬部にオイルシールなどが剥き出しになる構造は避け、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。
- ④ ボルト・ナットの締結部には平座金を使用すること。また、振動して緩みやすい部分には緩み止め対策を実施すること。ただし資材および中間品の通過する上方にはネジを使用しないこと。どうしても使用する場合はネジ落下防止処置をすること。
- ⑤ 機械の摺動部分はできるだけフレーム機械内に収め、外に出さない構造とする。どうしてもフレーム機械内に収められない部分は下部にもっていくか、上部になる場合は、汚染物質落下防止対策を施すこと。
- ⑥ 機械底部と床面は清掃しやすいよう150mm以上あけるのが望ましい。
- ⑦ 瓶詰め機やフィルムでエアクリーナを使用する場合は、エアの質（クリーン度、帯電傾向など）の管理を行うこと。
- ⑧ ヒートシールする場合、包装資材の中には柔軟材や水分がヒートシールで蒸発して周辺部品を腐食させたり滞留して落下する場合があるので、このような恐れのある場合

は清浄な空気を送風して滞留しないよう対策をとること。

- ⑨ 特に計数部やシャッター部は複雑な構造であることが多いため、容易に分解可能な構造とすること。

なお、汚染物質発生の観点からは錠剤・カプセル剤の一次供給機としては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。また、錠剤・カプセル剤などの被検査物に傷つけないよう適正なクリアランスを保つことも考慮すべきである。

参考資料

- 1) JIS9001(1980),9015-01(1999), 日本規格協会
- 2) 製剤・包装機械の運転・点検マニュアル,株式会社ミット,2002
- 3) (株)パウレック, カタログ
- 4) 粉体混合技術,(社)日本粉体工業技術協会編,日刊工業新聞社,2001
- 5) 包装便覧,(社)日本包装技術協会編,日刊工業新聞社,1983
- 6) 医薬品の包装設計,南山堂,1984
- 7) 続医薬品の開発(9 巻)医薬品の包装と容器(I, II),廣川書店,1991
- 8) 日本国特許 2002-96033
- 9) 医薬品製造指針,じほう,2001
- 10) 第14改正 日本薬局方解説書,廣川書店,2001
- 11) 製薬関係通知集,じほう,2001
- 12) USP26,NF21,U. S PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. 2003
- 13) (株)菊水製作所, カタログ

以上

第4章 建築

4.1 序論

固形製剤工場の建物は製品の品質確保に必要な製造環境を提供すると共に、作業者に対しても安全で良好な作業環境を提供するものでなくてはならない。

またGMPハード（薬局等構造設備規則：第5条）を初め、建築基準法、消防法、労働安全衛生法などの関連する全ての法規や基準・ガイドラインに適合し、経済性についても充分考慮されたものでなくてはならない。

本章では建築計画において考慮すべき事項を整理し、事例を交えた指針を提供する。

4.2 建築計画

1) 建築計画における考慮項目

固形製剤工場は下記の3項目を考慮し計画する必要がある。

(1) 汚染・交叉汚染・混同の防止

製造室の内外に存在する各種異物が製品汚染の要因となるが、そうした異物を製造室内に入れず、また発生させない為に建築的な対策が必要である。

- ① 作業者に由来する異物（毛髪、剥離した皮膚、着衣・靴等の繊維・付着物など）による汚染防止
- ② 原料、包装資材、中間製品^{注1)}、製品間での異物汚染、交叉汚染や混同の防止
- ③ 侵入、飛来する虫・鼠・鳥など（原材料由来または建物外部環境由来）による汚染防止
- ④ 建物周辺に存在する塵埃・ガス・微生物などによる汚染防止
- ⑤ 内装仕上げ材・機器・器具・配管の付着物、剥離物や微など潜在的な汚染物発生の防止
- ⑥ 清掃し易い材質、構造及び仕上げの選定
- ⑦ 整理・整頓のし易い構造の採用

注1)；中間製品とは、製造の中間工程で造られるものであって、さらに以後の製造工程を経ることによって製品となるものをいう。なを、「中間製品」には、製剤バルクや国家検定品目で検定合格証紙の貼付、有効期限の表示などの終了していない医薬品も含まれる。(GMP事例集³⁾)

(2) 作業性と保守・保全性の確保

製造工場として効率的で良好な作業性を有し、保守・保全にも十分考慮された建物を計画することが必要である。

- ① 各機能エリアの合理的な配置
- ② 搬送・保管を含む製造作業を円滑に出来る動線・スペースの確保
- ③ 機器などの操作や清掃・日常点検が無理なく出来る配置・スペースの確保
- ④ 機器の保守・保全あるいは取り替えの為の動線・スペースの確保

⑤ 必要に応じて将来の増設や用途変更の為の対策

(3) 安全・衛生管理対策と環境保全

作業員の安全、衛生管理や災害防止、公害防止、省エネルギーなど人と環境に配慮した計画が必要である。

- ① 災害防止対策及び安全対策
 - ・ 防災施設や避難施設の設置
 - ・ 適切な作業環境の確保
 - ・ 手摺や安全柵などの安全施設の設置
- ② 必要な衛生管理施設の設置
 - ・ 手洗いや消毒施設の設置
 - ・ 便所、休憩室、更衣室などの設置
- ③ 公害防止対策
 - ・ 廃水・排気処理、廃棄物及び騒音・振動対策
 - ・ 省エネルギー対策（適切な断熱材の選定や消費電力の削減など）

2) 全体計画ポイント

建物はそれ単独で要求される機能を満足するものではなく、製剤・包装・検査・保管・搬送などの機器システムや空調・換気、照明などの施設と運用手順や日常の保守・保全などとの組み合わせにより必要とされる機能を発揮するものであり、施設全体としての合理性、経済性を考慮して計画をまとめることが基本である。

建築計画におけるポイントは建物面積・階数・構造・各室面積・レイアウトや人/物動線などを効率的かつ経済的に計画することであるが、本項では固形製剤工場の計画において特に考慮しておくべき事項について解説する。

(1) 防護レベル

以下に示す様な原料、中間製品や製品が製造室内の環境に暴露される工程や作業では各種異物による汚染の可能性がある。

- ① 包装や容器を開梱して秤量、移し替えや検体採取を行う作業。
- ② 原料の投入や中間製品の取り出しの為に混合機などの投入口や取出口を一時的に開放する工程。
- ③ 開放型の機器を用いる製造工程。

また、飛散しやすく微量で過敏性反応を示す物質または交叉汚染をする事により他の物質を汚染する物質など（以下「過敏性物質など」と言う）を開放系で取り扱う場合、それらの物質が作業員や環境への汚染あるいは他医薬品への汚染要因となる。

ISPE はベースライン¹⁾で以下に示す3段階の汚染防護レベルの概念を提唱している。

防護レベル1（一般）

- ・一般的な建物管理とメンテナンス対応でよいエリアであり、製造エリアと製造施設は通常の保守・保全が行われ、良好な状態を実現していれば特別な防護設備としての工夫は必要ない。

防護レベル2 (保護)

- ・暴露する中間製品や中間製品の一部となる物質の品質劣化防止の措置が取られているエリアであり、原料や中間製品の間欠的な暴露作業を局所クリーン・ブースや安全キャビネット内で行うなどの措置を行う。

防護レベル3 (管理)

- ・暴露する中間製品や製品の一部となる物質の品質劣化防止の為に、特別な環境条件（温度、湿度、クリーン度など）を設定し管理・監視を行うエリアであり、清浄な環境の専用作業室が必要である。
また必要な場合はグローブボックスやアイソレータの検討も必要である。

上記の概念は製造エリアの環境設定に有効な指針であり、以下の項目を考慮して製造環境の防護レベルを決定することが出来る。

① 製品の品質特性

- ・活性、吸湿性、過敏性、毒性、洗浄の容易性など

② 製造工程と操作上の留意点

- ・荷捌きや保管での汚染防止対策の有無
- ・各製造機器（計量・混合・造粒・乾燥など）の特性と組み合わせ方法
- ・物の移送や取り扱いの方法
- ・包装や保管の方法

③ 製造プロセスにおいて取り扱う原料や製品の暴露の程度

下記の3種類のプロセスが考えられる。

- ・密閉系製造プロセス
- ・間欠的な短時間開放系プロセス
- ・開放系プロセス

④ 多品種対応施設かどうか

下記の3種類の施設が考えられる。

- ・単一製品製造施設
- ・専用機器（エリア）による多品種生産施設
- ・同一機器（エリア）での品種切り替えによる多品種生産施設

(2) 防虫、防鼠対策

- ① 周辺に生息する虫・鼠・鳥などが工場建物へ侵入するのを防止する為には、虫などの生息状況や特徴を調査し、樹木や芝生は工場から離して植える、建物外部に棲家となる隙間を作らないなどそれぞれ適切なガードを検討する必要がある。
- ② 原料・包装資材等に虫あるいは虫の卵などが付着・混入している可能性がある場合

には、その侵入・繁殖を防止する対策を検討する。

- ③ 原料を製剤・包装区域へ搬入する前に包装材表面を清掃したり包装資材を燻蒸する、あるいは保管エリアに定期的に防虫剤や消毒剤を散布したり燻蒸するなどの対策が有効な場合もある。

表 4-2-1 に防虫・防鼠の基本方針を、また表 4-2-2 に工場での防虫対策事例を示す。

表 4-2-1 防虫・防鼠の基本方針

近づけない 入れない 繁殖させない		屋内 発生虫	排水系 発生虫	歩行 進入虫	飛来 進入虫	鼠類	対 策
物理的 対策	■建物へ近づけない		○	○	○		・緑地や土壌面を建物から離す ・建物周囲にコンクリート犬走り設置 ・殆どが夜行性の為、昆虫が好む短波長光線の削減を行う(ナトリウム灯の採用)
	■バリア形成の多重化	○	○	○	○	○	・外壁面を一次バリアとし、内部にさらに二次バリア形成 ・隙間処理にて侵入防止 →ドアなどの開口部の隙間を極力減らす
	■外壁面での一次バリア	○	○	○	○	○	・建築的バリアの構築 ・排水系にはトラップの設置 ・開口部を極力減らす ・隙間処理(屋根、外壁のシール) ・防虫網、防虫フィルターの設置
	■住家を与えない	○	○	○		○	・室内細部(天井、内壁、貫通部)のシール処理 ・結露防止 ・室内什器、備品、機械の納まり →清掃スペースの確保
	■メンテナンスのしやすい 防虫対策	○	○	○	○	○	・空調、換気取入れ口の集中と清掃の容易化 ・建築仕上げの平滑化
化学的 対策	■燻蒸による殺虫	○		○	○		・保管エリア、包装材の燻蒸
衛生化 環境の	■清潔で虫の発生 しにくい環境保持	○	○				・清掃しやすい納まり ・床面コーナー R
教育	■作業員の 衛生意識高揚	○	○	○	○	○	・計画内容をまとめた防虫、防鼠プロトコルの作成

表 4-2-2 工場での防虫対策事例

防 虫 対 策						
工場敷地内での対策	樹木対策	害虫のつきにくい樹種を選択する	建築構造及び設備面での対策	窓対策	窓の開放は避ける	
		工場から離して植える			窓の開かない構造にする	
		あまり密集させない			窓と窓枠の隙間が開かないような構造にする	
		剪定を行う			窓枠のホリの清掃を行う	
		殺虫剤散布を行う			窓枠の清掃を行いやすい構造にする	
	芝生・草地対策	除草・刈取りを行う		人の 出入口対策	ドアの開閉を避ける	
		殺虫剤散布を行う			ドアは自動にする	
		工場から離して植える			ドアとドア枠の隙間を閉鎖する	
		工場周囲はコンクリート張りにする			ドア下部にスカートを設置する	
	浄化槽対策	浄化槽のフタは密閉できるものにする		原材料搬入口製 品搬入口	出入口にビニールカーテンを設置する	
		殺虫剤散布を行う			出入口にエアカーテンを設置する	
	廃棄物対策	工場周囲に置かない			出入口に前室を設置する	
		所定の場所に置く			出入口には黄色ランプにする	
		フタのできる容器に入れる			前室内に電撃殺虫器を設置する	
		すみやかに焼却又は搬出する			入室時に衣類・履物の交換を行う	
	その他	焼却場・廃棄物置場に殺虫剤散布を行う			出入口にエアシャワーを設置する	
		工場周囲に溝を作る			壁面対策	搬出入口前にトラックが入る前室を設置する
		溝の清掃を行う				前室内は黄色ランプにする
溝に殺虫剤散布を行う		前室内に電撃殺虫器を設置する				
外燈はナリウム燈にする		エアカーテンを設置する				
工場周辺に捕虫燈を設置する		ビニールカーテンを設置する				
工場周辺にハレット等物品を置かない	出入口は必要最小限の大きさにする					
フロア対策	製品ロスを工場内に置かない	倉庫での対策	物品の搬入・搬出はベルコンベアーで行う			
	清掃・洗浄を行う		シャッターは隙間の少ない物を選択する			
	床・壁・隙間等に殺虫剤散布を行う		使用時以外の開閉は避ける			
排水口対策	傾斜をつけ水が溜まらない構造にする	光源対策	割目をうめる			
	清掃・洗浄を行う		パイプ穴の隙間をうめる			
	排水口にトラップをつける		天井・床との隙間をうめる			
外気対策	殺虫剤散布を行う	照明対策	防かじ施工を行う			
	窓にブラインドを設備する		倉庫の管理	原料・資材・製品倉庫は分離する		
	夜間不要な点燈は避ける			床面はベンキ又は樹脂でコーティングする		
非常燈、常夜燈を黄色ランプにする	温度・湿度管理を行う					
照明対策	内圧を高くする	原材料の管理	原料のこぼれ、ホリの清掃を行う			
	外気はフィルターを通して導入する		床面・壁面・隙間等に殺虫剤散布を行う			
	外部に光がもれない位置に設置する		入荷時に原材料のチェックを行う			
	製造・包装ラインの上は避ける		原材料の長期在庫は避ける			
	メンテナンスの行いやすい場所に設置する		長期在庫の原材料のチェックを行う			
	スイッチは室内燈と別にする		原材料の整理を行う			
	常時点燈しているかチェックする		包装資材の燻蒸を行う			