

医薬品ハンドリング技術

牧田 晴義*

医薬品業界のグローバルな連携が華々しく報道される中で、最近では“多目的プラント”ではなく“GPP”という言葉を使い始めたように委受託生産を念頭においた動きが顕著になってきている。

本稿では、図1のような一般的な合成プロセスを例として取り上げ、その中でのバルクハンドリング技術について、新たな観点から経済性を追及している改善例を紹介する。

1. 原料受入・秤量

委受託生産を念頭においた GPP (General Purpose Plant=汎用プラント) では、多目的プラントとしての配慮のほかに、ICH のガイドラインを含む GMP に準拠すること、原料・製品などのトレーサビリティを管理しやすくすること、およびオフラインの分析作業をインライン化することの3点が不可欠である。

未検査品、受入検査合格品、返却品を明確に区分することは GMP 準拠の第一歩である。作業性改善の観点からばかりでなく、受入検査合格品のみがコンテナに収容されるという大原則を確立し、プロセスでは入荷時の荷姿のまま原料がハンドリングされることがないようにしたい。すなわち、受入検査が完了した粉粒体のみがコンテナへ移載されるシス

* Haruyoshi MAKITA ; マトコン・ジャパン(株)
(Tel. 045-861-1627)

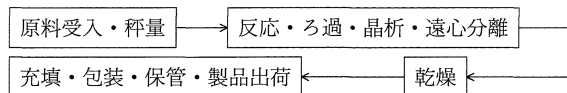


図1 合成プロセス (例)

テムを実現するのである。

このために、図2のように、入荷時には伝票の照合後、荷捌き室に隣接しているクリーン前室に入れ、ここで原料確認を行う。この例では、原料確認のために解袋すること、場合によっては返品をしやすい場所を確保するために、広いクリーン前室を入荷室に隣接して設置している。

1-1. 原料の受入・確認

原料受入検査のインライン化のポイントは、近赤外線による原材料確認である。

ヨーロッパでは近赤外線の受入検査への適用が局方に記載され、日本でもすでにいくつかの医薬品メーカーがこの手法を採り入れている。購入する原料の近赤外線反射特性を予め登録しておけば、図3のように前室でビュッヒ NIR プロブを用いて、その場で伝票通りの成分の粉粒体かどうか同定できる。言い換えれば、リアルタイムに近赤外線データを活用して荷捌きなどの作業をスムーズに行うことになる。ただし無機物質の場合、近赤外線の特性から来る課題が残っている。

物質確認が完了したものは洗浄済のコンテナに入れ、コンテナのバーコードなどを介してコンテナの位置、粉粒体現在量、加算/減量秤量による入出量管理などを中央制御室での統括システムに委ねる。こうすることによって、各種原材料をいつ入荷し、いつ確認がなされ、いつ、どこで、どれだけ使って、今、どれだけ残っているかということがリアルタイムで管理でき、さらに、それは確認試験有効期限内であるか、有効期限が切れた後にそのバルクをいかに扱ったかというトレーサビリティの要因も確保できるようになる。

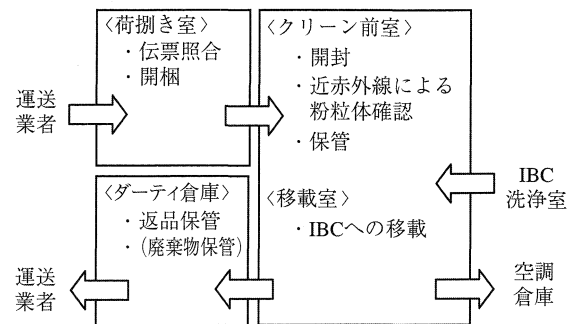


図2 原料のハンドリング (位置関係)

コンテナにはトート、マトコン、バタフライバルブ付きコンテナなどがあるが、マトコンコンテナはコーンバルブの効果によりマスフローが得られるので排出時に偏析が生じにくく、同時に内部パイプレタによる排出促進機能があるので採用している例が多い。また、必要な量だけ部分的に切り出すことが可能で、一旦購入した各種原材料を少量だけ用いたり、秤量残を活用していかねばならないような経済性重視型のGPPプラントに適しているといえる。

1-2. コンテナへの原料移載

労働衛生安全の観点からもダスティな原料解袋作業所は改善されるべきである。

フレコンからコンテナへの移載は、図4のようなグローブ付のステーションを利用すれば室内への発塵総量を低減することが可能である。ただし、このような装置でもフレコンの中身を最後に払い落とすマニュアル作業時の発塵は回避できないが、作業室内環境改善の一助にはなる。

日本では、粉体をドラムに直接入れて搬入することは少ないが、図5のようにマトコンバルブを装着し、反転して密閉状態で移載することは可能である。紙袋やファイバードラムの内袋に入っている粉粒体の移載は、図6のようなラミネーフローブス内の作業とする。

いずれの荷姿の入荷品でもコンテナに移載する際は、図7のようにコンテナの下にロードセル秤量フレームを設け、加算量を確認し自動記録できるように管理システムを確立する。

一般的な投入装置を用いたケースでは、コンテナへの粉粒体投入後のコンテナと装置の離脱時に発生する粉塵量は粉粒体特性によって異なるが、害害を生ずる可能性が残るケースもある。浮遊粉塵量の許容値は、医薬品メーカーが自社の安全性試験データや最大無作用量などを基準に設定すべきである。

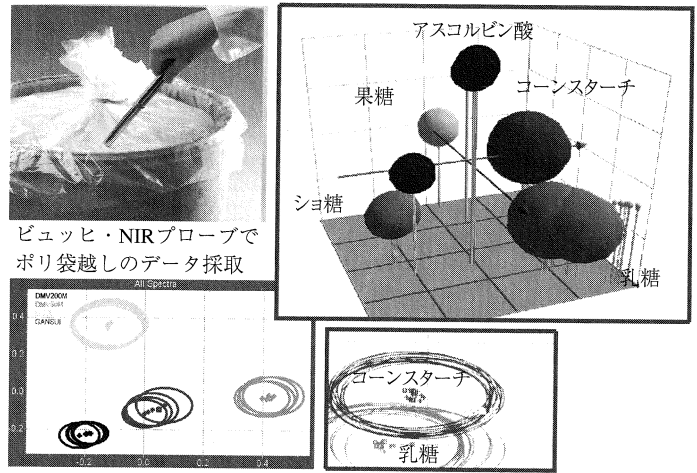


図3 近赤外線による粉粒体確認

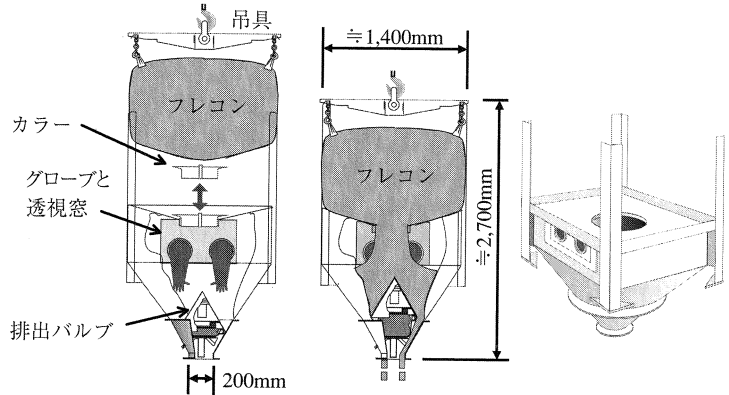


図4 フレコンからの移載システム

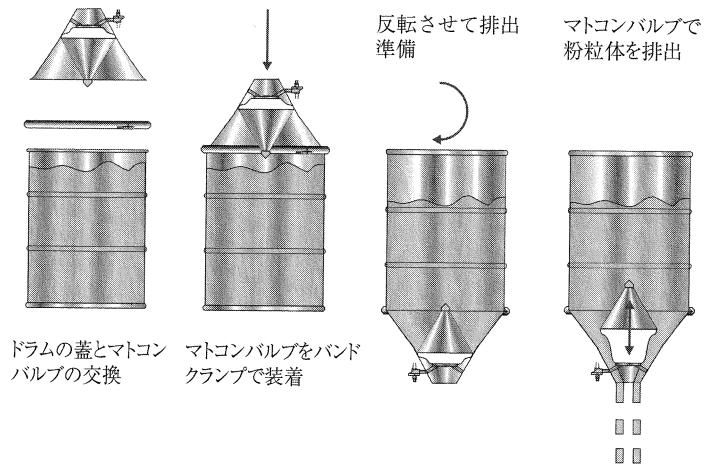


図5 ドラムからの移載システム

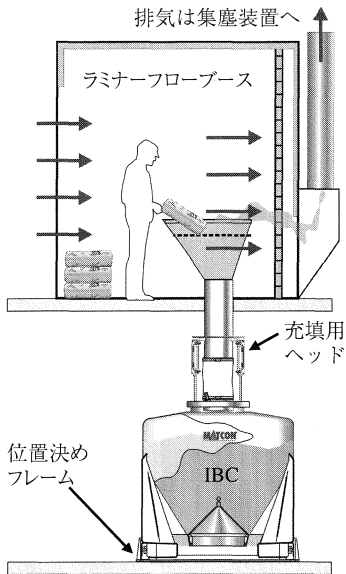


図6 紙袋などからの移載システム

薬害を考える際には、大人と子供の差や健康状態の良否等複雑な要因が条件になる。FDAも認めているイーライリリー社の洗浄結果判定基準では、安全係数100を用いている。したがって、許容値が 2 mg/m^3 であれば、 $20\text{ }\mu\text{g/m}^3$ が制御目標値となる。

このような高度な封じ込めを求めるケースでは、図7と図8のCTS (Containment Transfer System=密閉充填システム) と呼ばれる装置をプロセス機器とコンテナの間に装備し、切り離し前に自動的にエアブローを行って発塵量を低減している。

1-3. 原料の前処理

海外では、前処理用として篩過機や粉碎機を設置し、処理済み品を直接コンテナに收容するケースがあるが、日本では購入仕様書に粒度分布を規定する製薬工場が多く、前処理が不要というケースが多い。

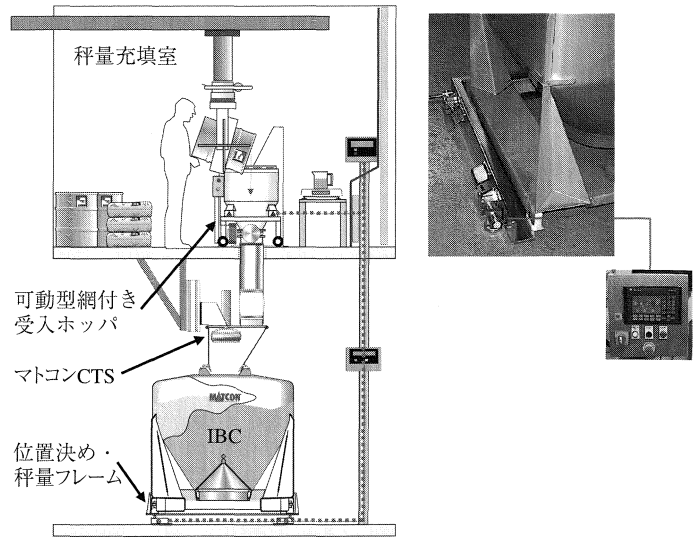


図7 ロードセルによる加算秤量

1-4. プレブレンディング

作業員数を低減するためには、一日の作業のフレキシビリティを増大させることが必要となる。反応槽への仕込みは、一般的に朝から原料を1種類ずつ仕込んでいくが、仕込み時間を短くするために仕込み品の一部にプレブレンディングを適用し、仕込み前日に調製・混合するケースもある。

マトコンコンテナを用いてプレブレンディングを行う場合は、必要量の粉体をコンテナに入れば、混合機への移し替えなしにそのまま混合でき、翌日は混合に用いたコンテナをそのまま仕込みに使える。なお、マトコンコンテナ内のコーンバルブが混合中に脱落しないように自動的にクランピングする技術も確立している。

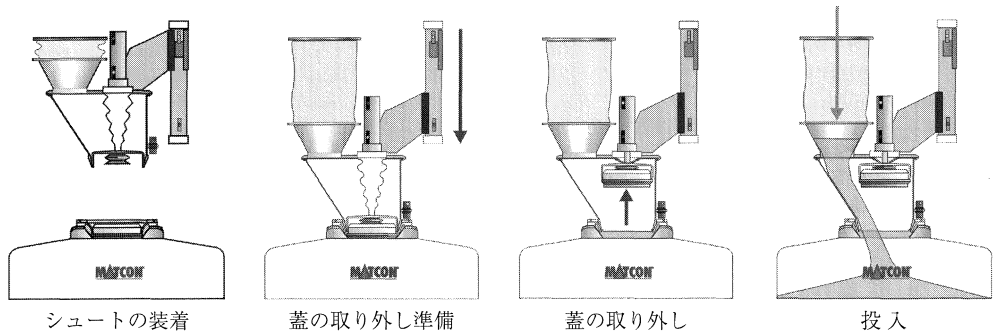


図8 CTSの動作イメージ

2. 反応・ろ過・晶析・遠心分離

最近の高力価薬品や高純度薬品をハンドリングするには、コンテナから粉粒体を反応槽に仕込む際に下記が課題となるので、実験する必要がある。

- ・秤量した原料がコンテナ内に残り、マニュアル作業が多くなる
- ・仕込み作業が密閉系とならずクリーンな作業環境が構築できない

実験には、非常に扱いにくい物性と考えられる粉体と乳糖などの一般的な粉体の2種類を用いる。大半の粉粒体はコーンバルブ駆動用プローブの振動でブリッジなどを生ずることなしに排出する。扱いにくい粉体の場合は、排出実験後のコンテナを覗くと接粉部はきれいに排出しているが、接粉部より上の内壁にかなりの付着が見られるケースがあり、このような場合は付着粉を落下させるためにコーンバルブを振動させる。それでも付着粉の量が許容量以上の場合、外部バイブレータを作動させてさらなる振動を加えて落下させる。

バイブレータを用いれば大半の粘着性粉体もズリ落ちるように落下するが、中にはそれでも落下しないケースがある。このようなケースでは、コンテナ内壁に付着した粉体を溶剤などをスプレーして反応槽に流し込むようにする。また溶剤の種類に応じてパッキング材質を選定することを忘れてはならない。

2-1. 反応槽への仕込み

マトコンコンテナから粉粒体を反応槽に仕込むには図9のように排出ステーションを設備し、ステーションと反応槽との間を配管で接続して密閉系を構築するが、コンテナをステーションから取り外す時

にコンテナ開口部下端に付着した粉体が飛散する。

この飛散粉塵量にも注意する必要があるが、欧米の医薬品メーカーは発塵テストをマトコン社の実験設備で実施している。発塵量測定に際しては、マトコン社製品とともに、他社製のグローブボックスなども持ち込み、両者の作業性を確認しながら発塵量の測定を対比的に行うことが多い。

マトコン社製品の場合は、コンテナが空になってからコーンバルブを昇降させつつ外部バイブレータで付着粉体を落とすか、排出ステーション内部にノズルを装備してブローするか、または局部排気装置を周辺に具備するなどの各種の方法で、その効果を医薬品メーカーが測定し装置選定を行っている。

マトコンコンテナ用の排出ステーションを設け、コンテナから直接必要量だけを切り出して反応槽に仕込むことが可能であるが、医薬品メーカーによっては、万が一の過投入防止、反応槽からのガスや蒸気がコンテナ内に残る粉粒体に影響する可能性、または反応槽の窒素圧による秤量精度の低下などの理由で粉粒体を前日の内に“仕込用コンテナ”に切り出す方法を採用する医薬品メーカーもある。

この場合でも、適切な反応が得られるように「20 kg ずつ5回、30分毎に投入する」というような反応槽への投入パターンを自動化している（例：1回当たりの設定は、目標排出速度：100 kg/h、パルス排出のON時間：2.0秒、パルス発信間隔：6.6秒）。

欧米では、酸化防止のために反応槽に窒素を充填する合成プロセスの場合、反応槽とコンテナ間のシユート部分を含む装置全体の酸素濃度を4%以下に保つように計画している。実際には、粉粒体をコン

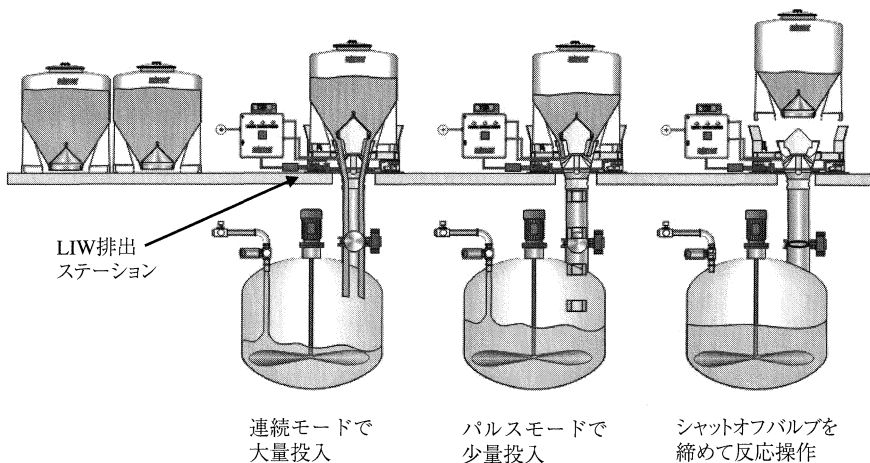


図9 反応槽への仕込み

テナに入れる前にコンテナに窒素を充填しているが、コンテナと反応槽の接合時にラインの中（ステーションとバルブ間）に空気を残したまま作業に入るケースが多い。また、粉粒体を投入する時のベント量は、投入粉粒体体積の3倍のガスが移動するとみなしてベントラインを設計しているプラント設計者が多い。なお、ある会社では、コンテナの下に可動型の排出ステーションとロードセルユニットをフォークリフトで移動して、複数の反応槽に対して兼用とすることによって全体としてのステーション数を減らしている。製薬工場の場合、移動頻度は少ないと思われるが、わずかでも圧力が掛かるケースでは排出ステーションの接続操作が少し面倒になる（製剤工場の場合は、圧力が掛からないので、ステーションとプロセス機器をシートチューブで繋ぎ、品目切り替え時に洗浄せずに捨ててしまうという方法も採ることが可能である）。

2-2. 種品の仕込み

製薬工場の中でもとくに合成プロセス工場での種品の仕込みでは、反応を確実に管理するために質量管理や異物混入防止を疎かにできない。一般のバルクの取扱量は数十～数百 kg であるのに、種品の場合は一般的に kg オーダーであるので、取り扱いを同じマトコンやステーションで行うことは非常に難しく、種品だけは例外的にマニュアルでの操作としたい。

2-3. プロセス機器からの湿品の受入れ

コンテナは一般的には乾燥した粉粒体用で、湿品（固液共存物質）用には設計されていない。しかし海外の医薬品メーカーでは、驚くべきことに、反応槽から晶結した湿品などをマトコンコンテナで受けている。確かに、湿品をコンテナでハンドリングできれば、反応の繰り返しや、ほかのプロセス機器へ

の移送に適用でき、さらにマトコンコンテナならば次工程への仕込み質量が確認できる。

マトコン社では米国の医薬品メーカーの特製パッキン材の注文に応じた製作・納入実績があるが、コンテナ内に液分が長時間（たとえば1日以上）溜まると標準パッキン材（天然ゴム、シリコンゴム、ニトリルゴム）などでは問題発生が予想されるので、同社ではギャランティの対象外としている。

3. 乾燥工程

医薬用の粉粒体には蛋白系の物が少なくない。高熱を加えながらの乾燥/攪拌ができず、真空乾燥のためにVブレンダー型やWコーンブレンダー型の乾燥機を適用せざるを得ないケースがある。

乾燥機への湿品投入時には、発塵はないと考えがちであるが、飛散した湿品が室内温度で乾燥し浮遊粉塵となればコンタミネーションや労働安全衛生上の問題を誘起する。また乾燥機からの排出時には乾品を扱うので、発塵防止が不可欠な課題となる。

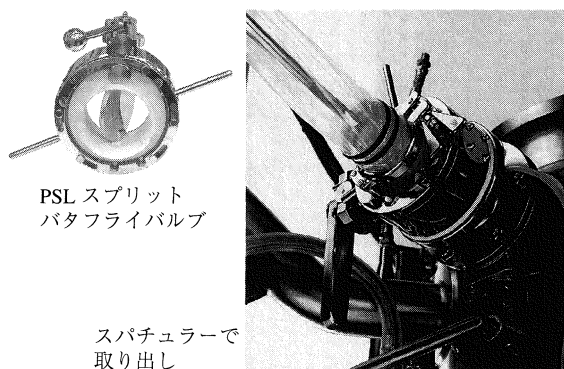
3-1. 回転型乾燥機への投入と排出

乾燥機と製品性状によっては、乾燥機内部に付着してしまったり、閉塞してしまったりするので、一般的には高度なクリーンルームを構築し、ラミナーフロー下で回転型機器に湿品を投入したり、乾品を取り出したりしている。このようなケースでは、一般的に乾燥機出口周辺を叩いたり、ブリッジを棒で突いて壊したり、スクレーパーで最後の掻き出しを行っているが、GMP上からは避けなければならない作業であるのは明白である。

一方、コンテナを採用しながら密閉系の構築を図る場合には、乾燥機の上部に投入用フレキシブルチューブを設け、フレキシブルチューブと乾燥機をスプリットバルブで接合して湿品を投入し、乾燥機の下にコンテナを配備し、コンテナに装着したスプリットバルブで両者を接合して乾品を排出する。このケースでは、作業室の天井を高くする必要がある。また、一般的な粉粒体では閉塞や掻き出しの問題は発生しないが、ハンドリングの難しい粉粒体には閉塞の解除や掻き出す適切な方法を提供できていないので、この方法は推奨できない。

3-2. 望まれるプロセスの代案

真空乾燥機でも固定型の機器があり、そのような機器では掻き出し装置を具備しているモデルが少なくない。このような機器に図10のPSLスプリットバルブの駆動部を含むアクティブ側を装備し、排出ステーションの出口部やコンテナの入口部に対



PSL スプリット
バタフライバルブ

スパチュラーで
取り出し

図10 スプリットバルブの適用例

表1 洗浄の基本的考え方

	バッチ間洗浄	品目切り替え時
コンテナ (IBC) への投入設備	CIP (付着粉体を窒素ブロー)	COP (分解・溶剤洗浄)
コンテナ (IBC)	CIP (コーンバルブ下端を窒素ブロー)	COP (分解・溶剤洗浄)
排出ステーション	CIP (付着粉体を窒素ブロー)	COP (分解・溶剤洗浄)
プロセス機器	特になし	CIP (溶剤洗浄)

応するパッシブ側を装備することは容易である。

一方、こうした機器は小型のものが多く、複数バッチでロットを構成する必要性が生じるが、汎用機を採用すれば経済的であり、小型機であれば製造室の天井高さも抑えることが可能となる。

ロット混合にコンテナブレンダーを用いるならば、プレブレンディングの導入も容易なものとなる。日本では認可された製造処方を変更することを嫌う医薬品メーカーが少なくないが、ケースによっては確実な操作と設備費低減が図れるのでプロセスの1部変更も考慮する価値がある。

4. 充填・包装・保管・製品出荷

原薬などの製品の出荷形態、仕向地、出荷量などの条件が小分け装置、小分け精度および製品保管方法を決定する要因となる。世界各国で採用されているコンテナに製品を充填して出荷し、製剤工場のプロセスに直接連結する方法は、梱包に関わる作業や包装材料の節減につながるため、グリーンカンパニーとしてのイメージ定着にも有益である。

4-1. 原薬パルクの小分け

粉粒体の性状によって異なるが、小分け秤量精度が100gオーダーの場合には、フィーダなしでマトコンコンテナ用排出ステーションから出荷容器あるいは袋に直接充填できる。このケースでは、出荷容器あるいは袋の下に秤量器を具備してそれを主秤および制御用センサとし、排出ステーション上のコンテナの減量秤量値と秤量器の加算秤量値を比較確認しながら記録するダブルチェックシステムとする。

4-2. 原料、仕掛品、製品の長期保管

コンテナで粉粒体を長期保管する場合には変質を防止するために次のような点に留意する必要がある。

- ・ 保管環境に留意し、コンテナ内部での結露がないようにする

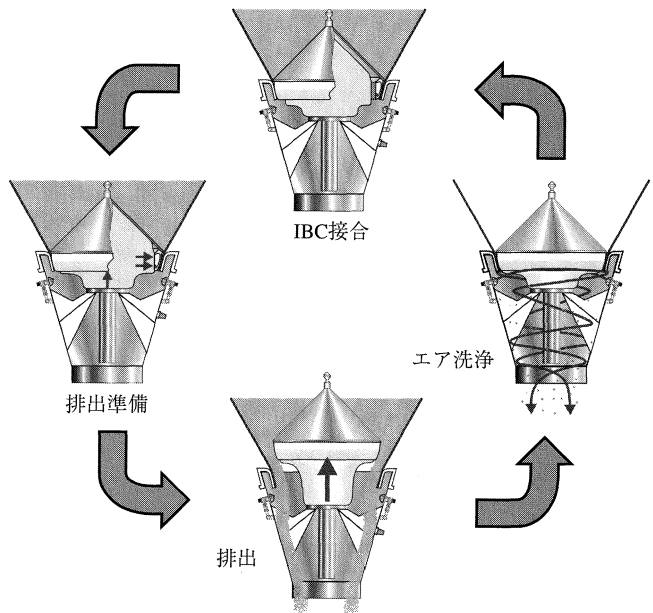


図11 排出ステーションのエアウォッシュ

- ・ 蓋がルーズな場合は虫などを含む異物混入にも配慮する
- ・ 必要な場合は密閉性を高めるためにトランスポートキャップを装着する

アイルランドのP社では原薬をイタリアの同社製剤工場に輸送するために、コンテナの上部と下部にシール性確保およびコーンバルブ固定のためのトランスポートキャップを装着しており、これは長期保管用としても役立っている。

5. 洗浄工程

コンテナシステムを採用した場合には、コンテナそのものの洗浄と、コンテナへの充填装置およびコンテナからの排出装置の洗浄、ならびにバッチ間の洗浄および異なる製品への品目切替時の洗浄を表1のように総合的に検討する必要がある。委受託生産施設に関しては、製品品質確保のために品目切替時の洗浄は手間が掛かっても分解洗浄することを基本

表2 プラントのイメージと設備コンセプトならびにハンドリング技術

		マトコンコン テナシステム	入荷原料移載 システム	近赤外線原料 判別システム	プレレン ディング
競争力 を確保 できる 工場	プラントのマルチパーパス化	○	○	○	○
	アウトソーシングに対する柔軟性の確保	○	○	○	○
	要員数低減			○	
	人為ミスの防止	○		○	
	設備費の低減 段階的投資	○ ○		○	
世界の 適合する GMP 工場に	原料確認方法の改善			○	
	検査済原料などのトレーサビリティ確保	○	○	○	
	プロセスのクローズド化	○	○		○
	洗浄性確保 記録の自動化	○ ○	○	○	
優作 し業 員に 工場	作業時間のフレキシビリティ拡大				○
	人為作業のミニマム化	○			
	洗浄作業の容易化 薬害防止	○ ○	○		
ク リ ン な 工場	清浄な製造環境	○	○		
	外部環境規制の遵守	○	○		
	外部処理廃棄物の減容 消火排水による環境汚染の防止				

としたい。

なお、欧米の医薬品メーカーでは、CIP (Cleaning In Place) と COP (Cleaning Out of Place) の両ケースとも洗浄開始時間、終了時間およびポンプ圧力をバリデーションデータとして記録している。また、何らかの理由で床面に落下した粉体は、浮遊粉塵とは同一視せず、落下粉体は見付け次第拭き取るように作業標準書で明確に要求している。

5-1. コンテナ

コンテナ、ステーションおよび接続部などのバッチ間の洗浄は、コンテナ下端に付着した粉体が床面に落下したり室内に飛散することを減少させるために、窒素ガスやクリーンエアでのブロー洗浄とする。

一方、液体を用いる洗浄の際にはコンテナ本体とパッキング間に沁みだ液体が微量の粉体を溶かし出すこと、コーキングをした場合にはコーキング材の成分が溶出する可能性が残ることがある。品目切り替え時にはパッキングなどを手で外して分解洗浄を行うこと、洗浄液としてはエタノールなどの有機溶媒を用いることを推奨したい。コンテナの上部にベント用のノズルを付けるのがマトコンコンテナの標準であるが、洗浄しにくくなるので、取り付けない方向でベントラインを検討することを推奨したい。

5-2. CTS

コンテナに密閉状態で粉粒体を供給する CTS はバッチ間の CIP としてブローアウトを実施する。

設備計画の際には、CTS 近辺の排気ライン上にミストセパレータを取り付ける。CTS のフレキ上側のコーン部でもブローアウトを行うが、この部分がプロセス機器そのものであればこのようなブローアウトは行わない。

5-3. 排出ステーション

排出ステーションのバッチ間洗浄は、ブロー洗浄による CIP とする。この場合は、図 11 のように、コンテナの下端をステーションとともにブローアウトするので、コンテナをセットした状態で行う。

配管やプロセス機器を固定的に接続している排出ステーションには溶剤洗浄用のノズルを取り付ける。さらに、洗浄フードを排出ステーションに被せて、溶剤液やその蒸気が作業室内に漏れ出すことのないようにする。

世界の潮流を意識しながら医薬品プラントの改善や新設を進めるには、最新の医薬品ハンドリング技術を採用し、表 2 に示すようなプラントのイメージおよび設備コンセプトを念頭におきたい。

<謝辞>

本稿の作成に際して Matcon Group Ltd., (株) 松井製作所、日本ビュッヒ (株) の方から協力していただきました。紙面を借りて感謝の意を表させていただきます。