# 医薬品製造ライン用クリーンシステム

松埜 周一郎（まつの　しゅういちろう）　　矢嶋　良一（やじま　りょういち）



## 1　まえがき

近年，医薬品業界を取り巻く環境は，医薬品会社のM&A（Marger and Acquisition），2005年4月の薬事法改正による医薬品の承認・許可・製造など，大きく変化している。

医薬品の製造環境におけるクリーンルームは，一般工業用クリーンルームと異なり医薬品の品質を確保するため，交差汚染，異物・微生物等混入，作業者に対する保護などを考慮した気流方向・室圧などを検討し，清浄度，無菌性，温湿度条件を含めた適切な製造環境に設定する必要がある。医療技術の進歩と新薬の開発で難病の治療や腫瘍（しゅよう）の早期発見ができ，治癒率が飛躍的に向上している。その新薬製造にはクリーンな製造環境が要求され，製造ラインのクリーン化が進められている。

本稿では，医薬品業界向けクリーンルーム機器の中でも特色ある超高温乾燥クリーンベンチ，放射性医薬品自動充填（じゅうてん）装置について紹介する。

## 2　超高温乾燥クリーンベンチ

超高温乾燥クリーンベンチ（HT-CB）は，ガラス製注射容器（以下，シリンジという）製造設備の製造ラインに使用され，清浄度はISOクラス4を構成するものである。

表1　超高温乾燥クリーンベンチの仕様

| 項　目 | 仕　様 |
|---|---|
| 型　　式 | CB-06-23-Z |
| 電　　源 | 三相200V　50Hz　約92kVA |
| 外形寸法 | W1,919×L5,220×H2,200（mm） |
| 炉体寸法 | W1,835×L2,850×H1,300（mm） |
| 清 浄 度 | ISOクラス4（0.3 μm以上） |
| 使用温度 | 280±15℃ |
| 昇温時間 | 40分以内（ヒータ電源投入後） |

### 2.1　装置の概要

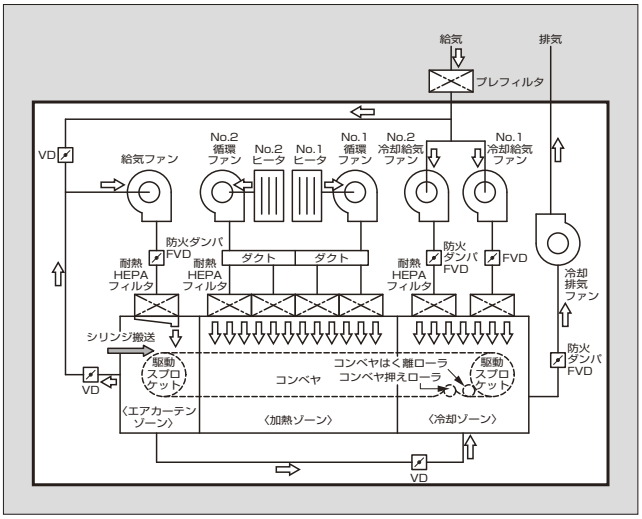
この製造工程は，洗浄済みシリンジ内部に滑剤としてシリコンを焼き付け，各種検査工程を経て梱包（こんぽう）に至る設備である。したがって，クリーンベンチ内の作業工程には，清浄な状態での焼付けと乾熱による滅菌のため高温（約280℃）でクリーンな環境が必要である。このHT-CBの詳細を**表1**に示す。

### 2.2　HT-CBの特徴

HT-CBは，エアカーテンゾーン，加熱ゾーン，冷却ゾーンの三つのゾーンから構成されている。システム構成を**図1**に示す。シリコンを塗布されたシリンジはエアカーテンゾーンから搬送され，クリーンベンチ内のコンベヤ上を，加熱ゾーン，冷却ゾーンの順に搬送され，シリコンの焼付けおよび乾熱滅菌処理が行われたのち，HT-CBから検査工程へ搬出される。

エアカーテンゾーンは，加熱ゾーンとの境に高風速エアを吹き出すことにより加熱ゾーンからクリーンベンチ外部へ熱風が吹き出すことを防止している。

図1　超高温乾燥クリーンベンチの機器構成



**松埜 周一郎**

クリーンルーム用機器・システムのエンジニアリング業務に従事。現在，富士電機システムズ株式会社産業・交通システム本部クリーンシステム統括部技術第一部。

**矢嶋　良一**

クリーンルーム用機器・システムのエンジニアリング業務に従事。現在，富士電機システムズ株式会社産業・交通システム本部クリーンシステム統括部技術第一部。

毎朝の生産開始までのウォームアップ時間短縮のために，280℃までの昇温時間は，40分以内が要求されている。そのため，加熱ゾーンには，ヒータと温度調節計が設置されている。加熱工程では，温度調節計の測定温度が210℃になるまでは，ヒータは100％出力で昇温を続ける。210℃以上に昇温後は，温度調節計により加熱ゾーンの熱風が280℃になるようヒータ出力をPID（Proportional, Integral, Derivative）制御する。この2段階制御の採用によりヒータ電源投入から280℃までの昇温時間は40分以内を可能とした。**図2**はこの昇温温度の測定結果を表したものであり，ヒータ電源投入後約40分で約280℃の熱風を安定的に吹き出す。また，熱風の温度ばらつきについても±15℃以内に入っていることが分かる。この熱風は特殊な耐熱HEPA（High Efficiency Particulate Air）フィルタを通って除じんされたクリーンエアで，シリンジに塗布されたシリコンの焼付けおよび乾熱滅菌処理を行う。

冷却ゾーンは，冷却給気ファンにより加熱ゾーンで熱せられたシリンジを40℃程度に冷却している。

HT-CBは，熱風を吹き出す特殊な装置であるため，構造および安全性において以下の特色がある。

### 2.3　構造上の課題

①　バッチ運転のため，1日の間に約255degもの温度変化により，構造体に発生する熱伸縮

②　超高温に耐えるクリーン機器の選定

③　HT-CB外部表面温度の低減と安全性

これらの課題に対し，以下の工夫・対策を行った。

(1)　熱伸縮の対策

①　ベンチ筐体（きょうたい）の熱伸縮

HT-CB内の温度は，昼間（8時間）の稼動時には約280℃に昇温されるが，夜間から翌朝の非稼動時にかけて常温（約25℃）に戻るため，1日の間に約255degもの温度変化が生じる。この温度変化の影響による熱伸縮を逃すため，加熱ゾーンの内部のコーナ部すべてを薄板で円弧状にし，熱伸縮を吸収する構造にした。

②　搬送コンベヤの熱伸縮対策

シリンジを搬送するコンベヤは，両側に取り付けたチェーンを駆動スプロケット（鎖歯車）で駆動している。コンベヤも，熱伸縮によりコンベヤ幅の伸びと搬送方向のチェーン緩みが発生する。幅方向の伸びによりチェーンが回転する駆動スプロケットから外れにくくなるためコンベヤはく離ローラを設置し，また，チェーンの緩みに対してはコンベヤ押えローラを設置して緩みを取ってやり，スムーズな運転を実現した。

(2)　耐熱機器の選定・使用

HT-CBは約280℃の高温状態で使用するため，標準的なファンやHEPAフィルタでは焼損する。このため，この高温使用状態で対応しうる耐熱ファン，特殊な耐熱HEPAフィルタを選定・使用している。

①　耐熱ファン

羽根はステンレス鋼製とし，軸受は耐熱シリコーングリースを使用した特殊な耐熱仕様のファンを採用した。

②　耐熱HEPAフィルタ

フレームはステンレス鋼製である。ろ材はステンレス鋼製の金網で挟持した耐熱性特殊ガラス綿で構成している。

耐熱温度：500℃

捕集効率：99.97％，0.3μm

(3)　HT-CB外部表面温度の低減による安全性の確保

①　HT-CB外部表面温度の低減による作業者のやけど防止

筐体の基本構造は，フレーム構造に内壁と外壁をはり付けた二重構造とし，この間に断熱材を挟み込み熱伝導を抑えた構造としている。外壁の外側には断熱材をはった化粧パネルをもう一段設け，全体を3層の断熱構造に工夫している。さらにクリーンベンチ本体からの熱伝導を極力抑えるため化粧パネルの筐体への取付けは点接触により固定し，クリーンベンチの表面温度を40℃程度に抑えて作業者の安全を確保している。

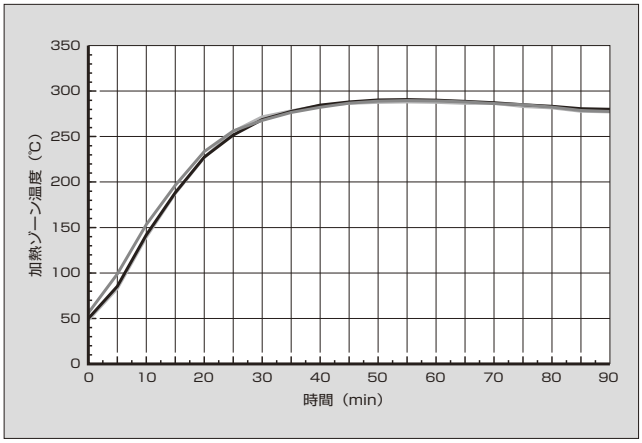
②　建屋の火災防止

停電時にはエアカーテンファン，冷却給気ファンが停止するため，クリーンベンチ内の熱風が給気ダクトを伝って建屋側への逆流や，熱風が冷却されず排気ダクトから外部へ排出するおそれがあり，火災防止およびファンの焼損防止のためクリーンベンチの給排気系統に防火ダンパを取り付けた。

### 2.4　今後の取組み

HT-CBで，280℃と高温を扱う技術が確立できた。今後は，この技術を基に滅菌，乾燥，クリーンベーク炉などへの用途拡大を図りたい。

図2　超高温乾燥クリーンベンチの昇温特性




## 3　放射性医薬品自動充填装置

最先端医療分野において放射性医薬品の使用が増加している。放射性医薬品の製造・取扱いにおいては，安全面で人体への放射線被ばくを防止することが最優先課題である。

### 3.1　装置の概要

富士電機は，放射性医薬品（以下，薬液という）をシリンジに自動充填する装置を 20 台以上納入している。この装置は自動充填装置と放射線を遮へいする鉛クリーンベンチ（以下，Pb-CB という）から構成される。

### 3.2　装置の特徴

薬液の充填方式は，使い捨て注射器を使用した分注機で高精度に注入し，シリンジ上部へゴム栓を自動的に移載後真空を利用した独自の打栓方式を特徴としている。

薬液中の気泡の残存を解消する有力な手段として，真空中で行う装置として開発した。

これは，薬液充填したシリンジにゴム栓を押し込んで密封する工程を真空槽で行うものである。真空槽内を真空引きしておいて，薬液およびシリンジ内の空気をあらかじめ排除しておき，次いでゴム栓をシリンジの口元に挿入したうえで真空を大気圧まで戻す。これにより，ゴム栓を大気圧と真空の圧力差で薬液の液面まで押し込むことで，薬液中の気泡を実質的に皆無とすることができる。

なお，前記の工程において，無菌状態を保つために清浄度は GMP（Good Manufacturing Practices）のグレード A のクリーンベンチが必要となる。

### 3.3　Pb-CB の機能

内部は，0.3 μm DOP（フタル酸ジオクチル）で 99.97％以上の捕集効率を有する HEPA フィルタを通過したクリーンエアで清浄度を確保している。

この内部にある医薬品から発生する放射線から，作業者の被ばくを防ぐためにクリーンベンチ上下面，両側面の周囲すべてに鉛板を取り付け遮へいしている。鉛板の厚みは，使用される医薬品の放射線の強さにより 20 ～ 60 mm を採用するが，作業者のアクセスサイドである前面を厚くし安全を図っている。さらに，放射性医薬品の微粒子がクリーンベンチ外に出ないように，排気システムを備えている。

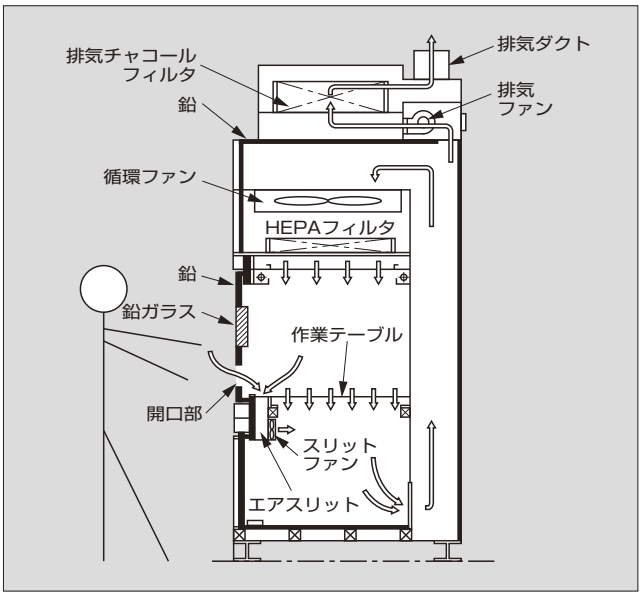
また，クリーンベンチ内の温度が高いと薬液が沸騰し，温度が低いと凍る危険があるため，内部は 21 ± 3℃に自動温度制御している。

### 3.4　Pb-CB の特徴

(1)　内部の陰圧制御

通常のクリーンベンチでは，内部を加圧して陽圧とし外部からのじんあいの進入を抑えるが，このクリーンベンチでは内部に放射性物質があるため，陰圧にしなければならない。この陰圧を保ちながら清浄度を確保できるように内部エア循環量と排気エア量をインバータにより風量制御している。

図 3　鉛遮へいクリーンベンチの断面イメージ




(2)　クリーンベンチ開口部からのじんあい侵入防止

クリーンベンチは，自動充填装置の点検扉や製品出し入れ用開口部からのじんあい侵入を防止するために，開口部の下部にエアスリットを設けて外部からのエアを強制的に作業テーブル下部に送り込む気流制御を行っている。**図 3** に Pb-CB の断面イメージを示す。

(3)　鉛板遮へい・加工技術

鉛は重くかつ軟らかいという性質を持ち，機械加工・組立・輸送などで取扱いが難しい面がある。

Pb-CB は，概略外形寸法 W4.8 m × D2 m の例で，総質量は約 8 t にも及び，遮へい体である数十 mm 厚みの鉛は約 4 t あり，例えば，鉛板を取り付けた点検扉は，数十 kg と重い構造体である。このため，周囲の壁面・天井面は，鉛板を鋼板で挟込み構造とし，質量に耐えかつ組立が容易な構造，鉛板の接合部から放射線が漏れない遮へい構造などの工夫をしている。点検扉は開閉時の質量に耐える構造，運送のための分割，組立手順などの特殊技術が必要である。

### 3.5　今後の取組み

シリンジ対応自動充填装置を紹介したが，シリンジ以外の放射性医薬品を扱う製造装置にも拡大し，搬送とクリーンを一体化した装置に今後も注力して取り組みたい。

## 4　あとがき

医薬品への今後の取組みとしては，クリーンベンチ内の清浄度・温度・湿度を測定する環境センサ，各エリア間の風向・風速を常時監視するセンサ，監視システムを構築し，バリデーションの向上に寄与したいと考えている。

e-Front runners

＊本誌に記載されている会社名および製品名は，それぞれの会社が所有する
商標または登録商標である場合があります。