

(作成案)

バリデーシヨンの考え方と実施例  
【実施例編（付属書）】  
一連の製造工程

平成28年3月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. はじめに.....	3
1.1 基本的な考え方.....	3
1.2 本資料の位置付け.....	3
2. 評価項目の選定.....	3
2.1 選定の考え方.....	4
2.2 参考項目 .....	4
3. 評価項目の設定例.....	4
3.1 素錠 .....	4
3.2 フィルムコーティング錠.....	6
4. 参考情報.....	8



## 2.1 選定の考え方

評価項目の設定に対する考え方をステップ毎に記載するが、必ずしも、各ステップを踏むことを求めているのではない。バリデーション委員会等で評価項目の選定・確認・承認等を総括的に行うことも可能である。また、以下の 1)～3) の文中に決定・確認等の文言が記載されているが、決定・確認等の記録を残すことを必ずしも求めているものではない。

### 1) 選定ステップ

工業化研究、性能適格性評価（PQ）での評価結果や類似製品に対する過去の実績等を考慮し、製造工程毎に何を評価項目として選定するかを素案を決定する。

### 2) マトリックス化ステップ

製造工程と評価項目素案のマトリックス表を作成し、鳥瞰的な観点から、品質リスクや効率性等に応じて、各製造工程での評価項目の調整（追加・削除）を行う。

注：マトリックス表は品質リスクに応じたバリデーションとバリデーションの効率化が期待できる 1 つのツールであるが、必ずしもマトリックス表の作成を求めているものではない。

### 3) 検証ステップ

品質保証部門等の者が作成されたマトリックス表やバリデーション計画書案等を確認し、当該バリデーション担当者に対して設定した評価項目の選定根拠（含む、評価基準、製造条件等の設定根拠）を確認することは有効な手法である。当該バリデーション担当者は、何故、その項目を評価項目としたかを明解に回答（含む、評価基準、製造条件等の設定根拠）でき、その根拠資料を速やかに提示できることが期待される。（PIC/S GMP Annex15 5.7：根拠の文書化）

## 2.2 参考項目

評価項目のみならず、参考項目に対しても 2.1 に基づいて選定を行うことが望ましい。

## 3. 評価項目の設定例

一連の製造工程に対する具体的な事例として、素錠、コーティング錠を対象として評価項目の設定例及びその考え方を以下に示す。また、評価項目としての設定ではなく、参考項目として設定される場合がある。

### 3.1 素錠

#### 1) 前提条件

最終剤形：素錠

製造工程：攪拌造粒工程、棚式乾燥工程、整粒工程、混合工程、打錠工程

原薬含有率：高い。製剤均一性試験として質量偏差試験を適用。

原薬安定性：高温や高湿度下で僅かに分解する。

2) マトリックス表 (表 2)

	攪拌造粒 工程	棚式乾燥 工程	整粒工程	混合工程	打錠工程
性状	A	C	C	C	A
乾燥減量等	—	A	C	C	C
粒度分布	—	C	A	B	—
かさ密度	—	C	B	B	—
安息角等の粉体特性	—	C	B	B	—
混合均一性	C <sup>注1</sup>	—	—	A	—
溶出試験／崩壊試験	—	—	—	—	A
純度試験	B	B	C	C	B
含量の均一性	C	—	—	—	B
質量偏差試験	—	—	—	—	A
錠剤の質量・摩損度・ 硬度等	—	—	—	—	A
定量	C	B	C	C	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、

C：評価項目として設定することは少ない、—：対象外

注1：造粒前の予備混合ステップ

3) 補足説明

(1) 性状

攪拌造粒工程では造粒品の状態を、打錠工程では錠剤の仕上がり状態を確認することが目的であるため、攪拌造粒工程及び打錠工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、工程の状態を判断する必要がある場合に設定する。

(2) 乾燥減量等

製造に使用した水等の溶媒の除去が適切に行われたかを確認するため、棚式乾燥工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、対象品に吸湿性等が無い限り設定する必要性は無い。

(3) 粒度分布

求めた粒度に整えられたかを確認するため、整粒工程に設定する場合が多い。混合操作により粒度分布等の変化があり、その変化が打錠工程に影響する可能性がある場合は混合工程でも設定することもある。

(4) かさ密度

打錠性等に影響がないかを確認するため、必要に応じて整粒工程や混合工程に設定する。

(5) 安息角等の粉体特性

粉体の流動性を評価するため、混合工程に設定する場合が多い。整粒工程に設定してもよいが、滑沢剤等の添加や混合作用により安息角等が変化する可能性がある。

(6) 混合均一性

## 一連の製造工程

混合工程は、均一性を確保することが目的であるため、混合工程に設定するが多い。製剤均一性試験として質量偏差試験が適用できる程度原薬含有率であるため、攪拌造粒工程（混合ステップ）に設定する必要性は低い。

### (7) 溶出試験

製剤の溶出性を確認するために、溶出性が決定される打錠工程に設定するが多い。一般用医薬品の場合、崩壊試験を設定するが多い。

### (8) 純度試験

医薬品中の不純物が規定以下であることを確認するため、原薬が高温・高湿度下でも僅かに分解する程度であることから攪拌造粒工程、棚式乾燥工程に設定する可能性がある。打錠工程に設定する場合もある。

### (9) 含量の均一性

本事例では、製剤均一性試験として質量偏差試験を適用しているため評価項目としての設定は必須ではないが、必要と判断すれば、打錠工程に設定する。なお、含量が非常に低い場合、攪拌造粒工程に設定する可能性がある。

### (10) 質量偏差試験

有効成分濃度が均一であるという仮定のもとに個々の製剤の質量から有効成分含量の推定値を求めるものであり、打錠工程に設定するが多い。

### (11) 錠剤質量・摩損度・硬度等

錠剤が要求している物性を持っているかを確認するために、打錠工程に設定するが多い。

### (12) 定量

試料中にある原薬を確認するために、打錠工程に設定するが多い。原薬が分解する可能性がある場合など、必要に応じて棚式乾燥工程に設定する。

## 3.2 フィルムコーティング錠

### 1) 前提条件

最終剤形：フィルムコーティング錠

製造工程：流動層造粒乾燥工程、整粒工程、混合工程、打錠工程、コーティング工程

原薬含有率：低い。製剤均一性試験として含量均一性試験の選択が必要。

原薬安定性：熱・湿度に対して極めて安定。

2) マトリックス表 (表 3)

	流動層 造粒乾燥 工程	整粒工程	混合工程	打錠工程	コーティング 工程
性状	A	C	C	A	A
乾燥減量等	A	C	C	C	A
粒度分布	B	A	B	—	—
かさ密度	B	B	B	—	—
安息角等の粉体特性	C	B	B	—	—
混合均一性	B <sup>注1</sup>	—	A	—	—
溶出試験／崩壊試験	—	—	—	B	A
純度試験	C	—	—	—	B
含量の均一性	B <sup>注2</sup>	—	—	A	B
質量偏差試験	—	—	—	B	B
錠剤の質量・摩損度・ 硬度等	—	—	—	A	A (質量の み)
定量	B	C	C	B	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、

C：評価項目として設定することは少ない、—：対象外

注1：造粒前の予備混合ステップ

3) 補足説明

(1) 性状

工程の状態を判断するために設定するものであり、流動層造粒乾燥工程は造粒品に製すること、打錠工程は錠剤に製すること、コーティング工程はコーティングを施すことが目的であるため、流動層造粒乾燥工程、打錠工程及びコーティング工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、性状により工程の状態を判断することが必要な場合に設定する。

(2) 乾燥減量等

製造に使用した水等の溶媒を除去するため、流動層造粒乾燥工程及びコーティング工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、対象品に吸湿性が無い限り設定する必要性は無い。

(3) 粒度分布

求めた粒度に整えられたかを確認するため、整粒工程に設定する場合が多い。整粒工程に設定されているため、流動層造粒乾燥工程に対しては必要に応じて設定する。混合操作により粒度分布等の変化があり、その変化が打錠工程に影響する可能性がある場合は混合工程に設定する。

(4) かさ密度

打錠性に影響がないかを確認するため、必要に応じて流動層造粒乾燥工程、整粒工程、混合工程に設定する。

## 一連の製造工程

### (5) 安息角等の粉体特性

粉体の流動性を評価するため、混合工程に設定するが多い。整粒工程に設定してもよいが、滑沢剤等の添加や混合作用により安息角等が変化する可能性がある。

### (6) 混合均一性

混合工程は、均一性を確保することが目的であるため、混合工程に設定するが多い。

### (7) 溶出試験

製剤の溶出性を確認するため、溶出性が最終的に決定されるコーティング工程に設定するが多い。打錠工程は、必要に応じて溶出試験を設定するか、崩壊試験を適用する。また、一般用医薬品の場合、崩壊試験を設定するが多い。

### (8) 純度試験

医薬品中の不純物が規定以下であることを確認するため、コーティング工程に設定するがある。

### (9) 含量の均一性

本事例では、製剤均一性として含量均一性試験を適用しているため、打錠工程に設定するが多い。必要と判断すれば、流動層造粒工程に設定する。

### (10) 質量偏差試験

打錠工程に設定するが多い。

### (11) 錠剤質量・摩損度・硬度等

錠剤が要求している物性を持っているかを確認するために、打錠工程に設定するが多い。

### (12) 定量

試料中にある成分量を決定するために、コーティング工程に設定するが多い。

## 4. 参考情報

改正バリデーション基準により、製造業者等は、品質リスクに応じてバリデーションの対象や実施方法を自由に選択できるようになった。しかし、製造業者等は、求めに応じて、何故、その項目をバリデーションの対象としたのか、何故、その方法を選択したのか等の理由・根拠等を文書や記録等で説明できる必要がある。そのため、3.1 素錠のマトリックス表で攪拌造粒工程の評価項目となっている混合均一性（造粒前の予備混合ステップ）及び含量の均一性を例にして、評価項目として選定するかどうかの判断基準例を参考として以下に示す。

### 4.1 評価項目の選定の根拠

工業化研究・PQ等からの情報		予備混合ステップの混合均一性	造粒品の含量の均一性
「予備混合ステップの混合均一性」の「造粒品の含量の均一性」に対するリスク	「造粒工程の含量の均一性」の「最終製品の含量均一性」に対するリスク		
低い	低い	C	C
低い	高い	C	A
高い	低い	C	C
高い	高い	B	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、



C：評価項目として設定することは少ない

#### 4.2 評価の実施時期

評価項目として選定された場合であっても、工業化研究や性能適格性評価（PQ）等での知識やスケールアップ効果の程度により、評価の実施時期を選定することも可能である。例えば、上記の4番目の組み合わせにおける「予備混合ステップの混合均一性」に対して、以下に示すような選択が可能と考えられる。

予備混合ステップの混合均一性	工業化研究	PQ	PV
工業化研究、PQの結果を踏まえ、PVで検証する	○	○	○
工業化研究の結果を踏まえ、PQを根拠とし、PVで評価しない	○	○	×
工業化研究を根拠としてPQ・PVで評価しない	○	×	×

○：評価対象とする、×：評価対象としない

#### 4.3 製造条件の検討水準（範囲）

一般的にPVでは各製造条件を1水準に設定し、検証される場合が多いと考えられる。しかし、PQでは品質リスクに応じて複数水準で検証されている場合や工業化研究等の結果からPQを1水準で検証される場合もある。また、一般的に、製品標準書には製造条件の標準値と管理範囲（下限～上限）が記載されている場合が多い。標準値の妥当性は、PVで検証されPV報告書として文書化される。一方、管理範囲（下限～上限）の妥当性は、PQで検証される場合や工業化研究等で確認される場合があるが、何れの場合も、品質リスクに応じた妥当性を文書化する必要がある。（PIC/S GMP Annex15 3.14 ii：PQでの評価範囲）