

バリデーシヨンの考え方と実施例  
【実施例編（付属書）】  
固形製剤：包装工程

平成 XX 年 XX 月

大阪府健康医療部薬務課

## 目次

### I. 医薬品の包装とは

### II. PTP 包装工程

#### 1. PTP 包装工程とは

##### 1.1 変動要因

##### 1.2 変動要因の技術的情報

#### 2. プロセスバリデーション実施までに

##### 2.1 操作条件等

##### 2.2 検体採取

##### 2.3 工程の評価

#### 3. モデル事例

##### 3.1 製造条件等の設定の経緯

##### 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

#### 4. Q&A

#### 5. 参考情報

### III. ボトル充填工程

#### 1. ボトル充填工程とは

##### 1.1 変動要因

##### 1.2 変動要因の技術的情報

#### 2. プロセスバリデーション実施までに

##### 2.1 操作条件等

##### 2.2 検体採取

##### 2.3 工程の評価

#### 3. モデル事例

##### 3.1 製造条件等の設定の経緯

##### 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

#### 4. Q&A

#### 5. 参考情報

\*\*\*\*\*

## I. 医薬品の包装とは

医薬品の包装とは、有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証すると共に、適正な使用及び投与時の安全性確保に適したものとすることである。

包装形態及び包装材料（包材）の適格性については、製剤開発段階において、投与経路からのリスクの程度及び剤形と一次包装との相互作用からくるリスクの大きさにより、十分に検証した上で確定するものである。詳細については、JP17 製剤包装通則 及び 参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」を参照のこと。

また、製剤開発段階で種々の観点から適格性を十分に確認された適切な包装設計を行うことが重要であり、包装工程のプロセスバリデーションにおいては、機器が適切に稼働し、包装品の仕上がり状態が目的とする規格を満たしていることを確認することが重要である。

以下、PTP 包装工程とボトル包装工程について解説する。

## II. PTP 包装工程

### 1. PTP 包装工程とは

PTP 包装工程は、通例、PTP 包装機（プリスター包装機）を使用して連続的に熱可塑性樹脂フィルムを所定の形状に成形させて、錠剤、カプセル剤等の固形製剤を投入し、アルミ箔等の複合フィルムで溶着させて PTP 包装品（PTP シート）を製する工程（一次包装）である。少量生産の場合は、予め成形されたシートを用いて半自動、又は、手動操作で PTP 包装品（PTP シート）に製することがある。

以下、錠剤を対象とした PTP 包装工程について示す。

#### 1.1 変動要因

PTP 包装工程のアウトプットと考えられる主要な品質は錠剤品質（特に外観）と包装品質等であり、これらに影響を及ぼす可能性のある変動要因を以下に示す。

	品質に影響を及ぼす可能性のある要因
原材料	錠剤： 大きさ、形状、質量、摩損度、滑りやすさ 水分、吸湿性、安定性等 包材： 材質、厚さ、帯電性等
設備仕様	PTP 包装機（プリスター包装機） 成形方法：プレヒータープラグ成形、プレヒータープラグアシスト圧空成形、ドラム式真空成型、プレヒーター圧空成形、加熱平板成形 等 検知機能：錠剤（表面）剥離検査・錠剤（裏面）剥離検査、錠剤検査（錠剤有無検査、欠け錠検査）、シート異物検査、アルミシール検査 等
操作条件	1) 成形加熱温度、シールロール温度、スリッター温度 2) 成形圧、シール圧、スリット圧 3) 機械速度（フィルムスピード〇〇m/分、打抜きシート数〇〇ショット/分、錠剤包装能力〇〇錠/分） 4) 検知機能の各種パラメータ ・錠剤又はシート検査等

#### 1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要と思われる変動要因に関する技術情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
錠剤 大きさ、形状、質量	錠剤質量が大きいほど錠剤の充填性が優れるが、錠剤厚みのバラツキやシュート口径と錠剤の大きさのフィッティングにより影響を受ける。異形錠や錠剤の厚みに対して帯幅の狭い錠剤などは、シュート内でのブロッキングに伴う充填性の低

	下や、錠剤供給速度低下に伴う充填能力の低下に繋がり易い。
錠剤 摩損度	摩損性が高い錠剤は、充填時に微粉が発生し、錠剤の詰まりを誘発する等充填性へ影響を与えたり、シール前のフィルムへ微粉を付着させる可能性がある。
錠剤 滑りやすさ	錠剤の滑りやすさは、直接充填性に影響するため、適切に処方設計を行う。
錠剤 水分、吸湿性、安定性	錠剤品質が、吸湿や暴光により影響を受ける場合、包装環境管理、暴露時間の規定等が必要になる。
包材 材質、厚さ	使用する材質・厚さ等が PTP 包装機の設定すべき操作条件に大きな影響を及ぼす。 一般的に包材が厚くなるほどポケット成形性が劣るが、ポケットの肉厚確保は容易になり、製剤の保護機能（外圧、湿度等）が高まる。塩化ビニルフィルムは成形性に優れ、カール性（PTP 反り具合）が低いが、ポリプロピレンは塩化ビニルに比べ成形性や操作性に劣る。 ポリプロピレンの場合、カール性に留意し、後工程に影響しない範囲とすることが必要になる。
成形方法	プレヒータープラグ成形は、プレヒータープラグアシスト圧空成形、プレヒーター圧空成形に比べると、エネルギー消費や多種の包材への適応性等に優れる。ドラム式真空成型は、プレヒータープラグ成形、プレヒータープラグアシスト圧空成形、プレヒーター圧空成形に比べると、厚いフォルム等の成形は不利であるが、成形ポケットピッチの安定性は優れる。
検知機能	近年の技術革新により、錠剤（表面・裏面）剥離検査、錠剤検査、錠剤およびシート異物検査、アルミシール検査等の検出精度が高まってきている。しかしながら、検出感度を高く設定し過ぎると、ムダバネ率（良品の巻き込み率）も増える傾向がある。
操作条件	成形加熱温度は、低すぎるとポケット成形不良に繋がり、高すぎると加熱板への溶着やフィルムの白濁等に繋がる。また、成形加熱温度は、フィルム伸びに影響を及ぼす場合がある。 プラグの出量が多く、プラグ圧力が高く、更にプラグ動作タイミングが早くなるとポケットの天面肉厚は厚くなり、側面は薄くなる傾向がある。それらの逆の条件では、ポケットの天面肉厚は薄くなり、側面は厚くなる傾向が有る。ポケットの成形状態は、製剤の安定性にも影響する事から、フィルムの種類、機械速度、加熱温度、ポケット形状に併せて最適な条件設定が求められる。 シール温度、シール圧力は、機械の稼働速度に合わせて、決められた時間内に接着可能な温度、圧力まで上げる必要がある。よって高速稼働時ほど温度、圧力を高くする必要がある。 但し、温度、圧力を上げすぎると、蓋フィルムのアルミ箔亀裂や、意匠等のデザインがにじんだように見える事にも繋がるので、品質への影響が有る事から、機械速度、フィルム幅、包材の種類等に合わせ、最適な条件設定が求められる。

## 2. プロセスバリデーション実施までに

プロセスバリデーション実施までに検討すべき項目と要点を以下に記載する。

### 2.1 操作条件等

#### (1) 機器の選定

錠剤の特性等及び包材に適し、且つ必要とする生産能力のある PTP 包装機を選定する。また、必要に応じて各種検知装置並びに除電装置ランプやドライエアーの供給装置等の付帯設備を予め搭載することが望ましい。

#### (2) 錠剤の特性等の把握

錠剤について、素錠/フィルムコーティング錠/糖衣錠、形状（サイズのばらつき含む）、質量、硬度、滑りやすさ等の特性を把握する。

#### (3) 包装形態及び包材の適格性の評価

医薬品包装は製剤開発段階において、製剤の有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証するために、選択する製剤包装形態、並びに製剤包装に用いる資材(包材) の適格性を十分に検証することが重要である。第十七改正日本薬局方 参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」を参照のこと。

#### (4) 包材の規格

⊗ 製剤開発段階の包装設計において、製剤の有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証し、並びに適格性が検証された適切な包材の仕様（材質等）を選択する。

⊗ 更に、錠剤の取り出し性や、錠剤の破損を防ぐ強度又は緩衝性、PTP 包装機の成形性やシール性等の機械適性、更に包材の廃棄性の観点からも検討した上で適切な包材の仕様（材質等）を選択すること。

⊗ 選択された包材は、日本薬局方 一般試験法 7. 容器・包材試験法の該当する試験法を用い、適否の判定を行うものとする。また、一般試験法に記載のない試験については適切に試験法を設定して評価する。例えば、防湿性フィルムを用いる場合は、PTP 包材について水蒸気透過性試験を行うこともある。

#### (5) PTP 包装機で設定すべき操作条件としては、以下のような項目が考えられる。

すべての項目に対して条件の設定の経緯を記載すると膨大になるため、以下の通り主要な項目のみ示す。尚、操作条件は機械メーカーの推奨の条件を元にして、必要に応じて設定する。

⊗ 成形温度、シールロール温度、スリッター温度

⊗ 成形圧、シール圧、スリット圧

⊗ 機械速度（フィルムスピード〇〇m/分、打抜きシート数〇〇ショット/分、

⊗ 錠剤包装能力〇〇錠/分）

⊗ 検知機能の各種パラメータ

#### (6) その他

- 製剤（錠剤）の特性により、吸湿等による品質への影響が懸念される場合には、包装環境を適切な状態に管理することが求められる。また、製剤が包装環境下に曝露される時間を考慮して最適化した製造方法を確立する必要がある。
- 口腔内崩壊錠等の製造においては、打錠工程と一連で PTP 包装を行う場合もある。

## 2.2 検体採取

### (1) 検体採取のタイミング

稼働時間全体を通して適当な間隔（例えば、初期・中期・後期）で検体採取する。

### (2) 検体採取箇所

PTP 包装機の後工程のラインの適切な箇所から錠剤充填済 PTP シートを採取する。また、一連包装ラインの場合、製品（個包箱）を解体し、PTP 包装を採取する場合がある。

### (3) 検体採取器

特になし。

### (4) 検体採取量

必要量を採取する。

## 2.3 工程の評価

PTP 包装工程のプロセスバリデーションで評価項目となりうる項目及び判定基準は以下の表が考えられる。

項目	試験項目	試験方法	判定基準
ポケット成形	外観	シート外観を目視で確認する。	成形不良や変形等の異常が認められないこと。
錠剤充填	錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態を PTP シートの状態で目視確認する。	正しく錠剤が充填されていること。
	錠剤外観	外から錠剤を確認できない場合は、シートから錠剤を取り出して目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
シール	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	シール目が入っていること。
	シール性	① 着色した水に浸漬し、減圧（〇〇 kPa）下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の状態を確認する。 又は ② 減圧（〇〇 kPa）下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の蓋フィルムの状態を確認する。	① 錠剤ポケット部からの気泡が発生しないこと。 錠剤ポケット内部に着色した水が浸入しないこと。 ② 蓋フィルムが膨らんだままの状態であること。

スリット（ミシン目）	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	位置ずれがないこと。切断されていないこと。
	切断性	切断性試験：スリット部分で所定の回数直角に折り曲げる。 ポリプロピレン等材質によっては、引き裂く等により切り離す。	適切に切り離されること。
刻印・印字	判読性	PTP シートの外観を目視で検査する。 （印字の場合は、カメラ検査する場合もある。）	表示事項が正しく判読できること。
	刻印・印字位置		刻印・印字位置が指定範囲に入っていること。
打抜き	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	正しい位置で打ち抜かれていること。
ピッチ（マーク）合せ	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	PTP シートの表示の位置が指定通りであること。

### 3. モデル事例

#### 3.1 製造条件等の設定の経緯

実生産の PTP 包装機を使用して行った稼働性適格性評価（PQ）の実施結果に基づき、適切な製造方法（機器の運転条件含む）を確立した。尚、操作条件は機械メーカーの推奨の条件を元にして、必要に応じて条件をふって実際に稼働させ、適切な条件を設定した。

##### 1) 錠剤と PTP 包装品の仕様

項目	仕様
錠剤	素錠
	質量：約〇〇mg
	直径：〇〇mm 厚さ：〇〇mm
包材	容器フィルム：防湿性ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン（規格：〇〇） 蓋フィルム：アルミラミネートフィルム（規格：〇〇）
PTP シート	縦〇〇mm×横〇〇mm シートサイド部（耳部）に製造番号と使用期限の刻印表示 スリット（縦 or 横）

##### 2) PTP 包装機の運転条件

主要な運転条件のみ以下に記載する。

項目	運転条件
ポケット成形	加熱板温度：〇〇℃

	成形ブロー圧：〇〇MPa
錠剤充填	カメラ検知装置の設定 錠剤飛びだし検知の設定
シール	シール温度：〇〇℃
	シール圧力：〇〇MPa
スリット	スリッター位置
	スリッター温度：〇〇℃
刻印・印字	刻印位置：製造番号及び使用期限をシートサイド部（耳部）に表示
	刻印温度：〇〇℃
	印字条件
ピッチ（マーク）合せ	フィルムのレジマーク読みとりと位置補正
打抜き	打抜き位置：縦〇〇×横〇〇mm

### 3) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- (1) 錠剤は素錠であり、欠けや摩損しやすく、形状や質量の要因もあって滑りにくい。
- (2) 錠剤は吸湿性がある。

### 4) 品質リスクの低減

品質リスク項目	低減方法
錠剤の粉塵	粉塵発生を考慮した適切な清掃手順を確立する。 また、除電装置を搭載し、フィルムへの帯電を防止し、粉塵付着を最小限に留める。
錠剤の吸湿	作業室内を低湿度に管理する。また、トラブル等による機械停止を想定して錠剤が製造環境下に曝露される許容時間を設定した。
錠剤の滑り性	シュートの材質・形状を適切なものにする。
錠剤の割れ・欠け	錠剤の割れ・欠け錠への衝撃を緩和するために、PTP包装機の錠剤ホッパーへの投入方法を確立する。

## 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

プロセスバリデーション実施までに設備の適格性評価が行われ、操作条件が設定される。品質リスクを考慮して、プロセスバリデーション実施計画を策定する。

例えば、品質リスクを評価した結果、実績のある PTP 包装機を使用する場合には、製剤の品目ごとにバリデーションの一から全ての項目を評価する必要は必ずしもなく、既に実施した評価結果等を活用し、合理的に運用することが可能である。

品質リスクに応じて、必要と考えられる評価項目を適切に選択し、評価方法も画一的に実施するのではなく、合理的な方法を選択する。

### 1) PTP 包装工程

(1) 検証事例 1

新規の PTP 包装機を用いる場合、機器の適格性評価 (DQ,IQ,OQ) を適切に実施した上で、稼働性能適格性評価(PQ)において錠剤及び包材に応じた適切な運転条件を設定し、プロセスバリデーションを実施する。

尚、PTP 包装工程を稼働させ、PTP シートを採取して、以下の表に示す項目について評価する。  
 サンプルングポイント：初期・中期・後期

項目	試験項目	試験方法	判定基準
ポケット成形	外観	シート外観を目視で確認する。	成形不良や変形等の異常が認められないこと。
錠剤充填	錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態を PTP シートの状態で目視確認する。	正しく錠剤が充填されていること。
	錠剤外観	シートの状態で錠剤の外観を目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
シール	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	シール目が入っていること。
	シール性	減圧 (〇〇 kPa) 下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の蓋フィルムの状態を確認する。	蓋フィルムが膨らんだままの状態であること。
スリット	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	位置ずれがないこと。切断されていないこと。
	切断性	切断性試験：スリット部分で所定の回数直角に折り曲げる。	適切な強度で切り離されること。
刻印印字	判読性	PTP シートの外観を目視で確認する。	表示事項が正しく判読できること。
	刻印・印字位置		刻印・印字位置が指定範囲に入っていること。
打抜き	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	正しい位置で打ち抜かれていること。
ピッチ (マーク) 合せ	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	PTP シートの表示の位置が指定通りであること。

(2) 検証事例 2 (10 錠シート/14 錠シート/21 錠シート シートサイズが異なる場合)

実績のある PTP 包装機 (金型は異なる) 及び包材を用いる場合、稼働性能適格性評価(PQ)において錠剤及び包材に応じた適切な運転条件を設定し、プロセスバリデーションを実施する。

尚、PTP 包装工程を稼働させ、PTP シートを採取して、以下の表に示す項目について評価する。

サンプリングポイント：初期・中期・後期

項目	試験項目	試験方法	判定基準
錠剤充填	錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態を PTP シートの状態を目視で確認する。	正しく錠剤が充填されていること。
	錠剤外観	シートの状態で錠剤の外観を目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
スリット	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	位置ずれがないこと。切断されていないこと。
	切断性	切断性試験：スリット部分で所定の回数直角に折り曲げる。	適切な強度で切り離されること。
打抜き	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	正しい位置で打ち抜かれていること。
ピッチ（マーク）合せ	外観	PTP シートの外観を目視で確認する。	PTP シートの表示の位置が指定通りであること。

### (3) 検証事例 3 (錠剤のみが異なる場合)

実績のある PTP 包装機（金型含む）及び包材を用いる場合、稼働性能適格性評価(PQ)において錠剤が適切に充填されることのみ評価する。

サンプリングポイント：初期・中期・後期

項目	試験項目	試験方法	判定基準
錠剤充填	錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態を PTP シートの状態を目視確認する。	正しく錠剤が充填されている
	錠剤外観	シートの状態で錠剤の外観を目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。

## 4. Q&A

次に示すものの他、「GMP 事例集」GMP13-82, GMP13-83」等の資料も参考とすること。

Q1	PTP 包装工程のプロセスバリデーションは承認取得時までに終了していなければならないか。
A1	必ずしも終了している必要はない。但し、GMP 適合性調査時までにプロセスバリデーションに係るバリデーション実施計画書を作成し、包装資材が整い次第、又は承認取得後の実生産時にプロセスバリデーションを実施することで構わない。 また、(GMP13-74)に記載されている通り、あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については承認前 GMP 適合性調査を受けるに当たって実施する製造工程に係るプロ

	セスバリデーションを実施することは求められていない。
--	----------------------------

Q2	PTP 包装工程のプロセスバリデーションにおいて、錠剤は当該製剤（実薬）を使用しなければならないのか。
A2	GMP 事例集（GMP13-43）に記載されている通り、当該製剤（実薬）を使用しなければならない。なお、適格性評価においては、実薬に類似したプラセボ錠で評価することも認められる。

Q3	検知機能がない場合、又は作業員による目視選別を行う場合の留意点は何か。
A3	標準化された適切な作業手順、判定基準（不良品見本等）等に基づいた教育訓練を行い、目視作業員の認定を行い、以降、定期的に目視検査員の能力を確認・認定の更新を行う必要がある。

## 5.参考情報

包装設計の要点について以下にまとめる。尚、1台のPTP包装機で多品種の包装を安定して行えるようにするために、錠剤の品目ごとに異なった包装資材を選択するのではなく、表示は別として、可能な限り製品間で共通の包装資材を選択するのも有用な方法である。

### ① PTP 包材の仕様（材質及び厚さ）の選択

- ・ 包材の仕様（材質及び厚さ）は、まず安定性研究に基づいて製剤品質保持の観点から適切なものを選択する必要がある。
- ・ 錠剤及び錠剤ポケットの形状を総合的に評価する必要があるが、錠剤の取り出し性や、錠剤の破損を防ぐ強度又は緩衝性、PTP 包装機の成形性やシール性等の機械適性、更に廃棄性の観点からも検討した上で適切なものを選択する。
- ・ PTP シートだけでなく、最終製品の梱包状態での JIS の耐衝撃試験法（落下試験法）を実施して、錠剤の破損を防ぐ強度又は緩衝性のある適切な包装仕様であることを確認しておくことも大切である。

	主要材質	評価の要点
容器フィルム	ポリ塩化ビニル(PVC) ポリ塩化ビニリデン(PVDC) ポリプロピレン(PP) ポリ三フッ化塩化エチレン 環状オレフィンコポリマー(COC) アルミニウム(AL) 多層フィルム含む	防湿性 ガスバリア性 遮光性 錠剤取り出し性 強度・緩衝性 成形性 PTP 包装機の機械適性
蓋フィルム	アルミニウム(AL)	性

	ポリプロピレン(PP) アルミニウム(AL)+紙 (グラシン紙) アルミニウム(AL)+PET (ポリエチレンテレフ タレート) 多層フィルム含む	廃棄性
--	---	-----

## ② PTP シートの仕様（錠剤ポケットの大きさ・形状・シートサイズ等）の選択

- ・ シート仕様は、錠剤の品質保持の観点並びに利便性・使用性等の観点から適切なものを選択する。

	サイズ及び形状	評価の要点
シート仕様	シート当たりの錠数  切断性 錠剤ポケットの形状 シートサイズ	利便性・使用性 錠剤の大きさ・形状 錠剤の取り出し性 <b>PTP 包装機との機械            適性等</b>

## ③ PTP シートのデザインの選択

- ・ シートのデザインは、製剤の識別性、表示事項の判読性等の観点から適切なものを選択する。
- ・ 表示事項は、法的又は表示ガイドラインの要求事項を満たすように作成する。

	サイズ及び形状	評価の要点
シートデザイン	デザイン (シート形状・ポケット形状・配列・色) 表示事項 刷・刻印 (バーコード表示、ポケット単位表示 等)	識別性 (自社製品間及 び他社製品間) 認識性

## ④ 包材及び PTP シート仕様の決定

- ・ 上記以外の機械適性（生産性）、他の製品との共通化、包装資材の購入の容易さ安定性、コスト等の観点からも検討し、総合的に決定する。

### Ⅲ.ボトル充填工程

#### 1.ボトル充填工程とは

固形製剤のボトル充填工程は、ボトルに錠剤、カプセル剤等を所定数量投入し、キャップで封をする工程（一次包装）である。中フタや溶着シールで封をした後、キャップ締めを行う場合もある。以下、錠剤を対象としたボトル包装工程について示す。

#### 1.1 変動要因

ボトル充填工程のアウトプットと考えられる主要な品質は錠剤品質（特に外観）と錠数及び包装品質等であり、これらに影響を及ぼす可能性のある変更要因を以下に示す。

	品質に影響を及ぼす可能性のある要因
原材料	錠剤： 大きさ、形状、質量、摩損度、滑りやすさ等 容器： ボトル材質、キャップ材質、中蓋（パッキン／ライナー） 容器以外の包材： 緩衝材及び乾燥剤の有無等
設備仕様	計数充填機 （光電管センサー方式、エリアセンサースキャン方式(光電センサー)、スラット方式等) キャップ締め機（閉栓トルク）
操作条件	錠剤計数充填機： 充填速度（トラフ振動数）、シャッター開口 キャップ締め機： 閉栓トルク設定値

#### 1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要と思われる変動要因に関する技術情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
錠剤 大きさ、形状、質量	一般に質量が大きく、滑り性が良好な方が充填性に優れる。丸錠の方が、異型錠よりも整列性がよく計数精度に優れる。
錠剤 摩損度	摩損性が高い錠剤は、計数充填時に微粉が発生し、計数検知機の誤検知を誘発する等充填性へ影響を与える可能性がある。
錠剤 滑りやすさ	錠剤の滑りやすさは、直接充填性に影響するため、適切に処方設計を行う。
ボトル	ガラスボトルには帯電性はないが工程中破瓶やクラックのリスクがある。帯電防止剤を含まない樹脂ボトルの場合、環境湿度により静電気が充填性に影響する場合や、異物の付着を誘発する場合がある。
キャップ	樹脂製キャップの場合、静電気により異物が付着する場合がある。
パッキン・ライナ	錠剤の品質を保持するためのシール性の確保や再封性を考慮して選択する必

一	要がある。
その他	緩衝材を用いる場合は、その取出し時の錠剤巻き込みが起こらないように選択する。 乾燥剤の選択（成分、分量、形態等）は、使用期限内の製品の品質維持に必要とされる水分吸収量、吸収特性、ならびに用途（ボトル用/ピロー品用等）によって選択される。
設備、条件 錠剤計数充填機	光電管センサー方式は、品種切り替えが容易であり多品種少量生産に向いている。計数の精度確保には、計数時の錠剤落下の安定性、及び静電気の抑制が重要である。また、一般的にトラフ振動数をコントロールし、計数充填能力を調整する。但し充填条件（錠剤供給量、トラフ振動数など）の設定を適切に設定しないと、2錠同時落下など計数精度が低下するので、各錠剤に合わせて、最適なトラフ振動数等の設定が必要である。 スラット方式は、高速での計数充填が必要な場合適しており、計数精度も高い。多数の専用部品が必要なため、少品種多量生産に向いている。
設備、条件 キャップ締め機 閉栓トルク計	キャップ締め機は、閉栓トルクをサーボドライブでコントロールする方式が用いられている。 キャップの開栓トルク計は、自動タイプと手動タイプがあるが、手動の開栓トルク計での測定は、人のキャップの開ける速さによって測定値バラツクため注意が必要である。 ボトル、キャップの材質、パッキン・ライナーの有無、それぞれのサイズ等により、適正な閉栓トルク・開栓トルクの設定が必要である。 尚、樹脂ボトルに対する閉栓トルク値の規格設定においては、日本薬局方のプラスチック製医薬品容器試験法の水蒸気透過性試験において設定された「ねじ付容器に適切なトルク値」が参考となる。 ボトル栓の径に応じた開栓トルク値の設定し、その設定値の妥当性については、開栓トルク値等の確認結果より、確定する事が望ましい。

## 2. プロセスバリデーション実施までに

プロセスバリデーション実施までに検討すべき項目と要点を以下に記載する。

### 2.1 操作条件等

#### (1) 機器の選定

錠剤の特性等及び包材に適し、且つ必要とする生産能力のある計数充填機及びキャップ締め機を選定する。また、必要に応じて各種検知装置並びに除電装置やドライエアーの供給装置等の付帯設備を予め搭載することが望ましい。

#### (2) 錠剤の特性等の把握

錠剤について、素錠/フィルムコーティング錠/糖衣錠、形状（サイズ）、質量、硬度、滑りやすさ等の特性を把握する。

### (3) 包材の仕様

医薬品包装は製剤開発段階において、製剤の有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証するために、選択する容器及び製剤包装形態、並びに容器及び包材の適格性を十分に検証することが重要である。第十七改正日本薬局方 参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」を参照のこと。

### (4) 容器及び包材の規格

- 製剤開発段階の包装設計において、製剤の有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証し、並びに適格性が検証された適切な容器及び包材の仕様（材質等）を選択する。
- 更に、錠剤の破損を防ぐ耐衝撃性（緩衝性）、帯電性、廃棄性の観点からも検討した上で適切な容器及び包材の仕様（材質等）を選択すること。
- 選択された容器及び包材は、日本薬局方 一般試験法 7. 容器・包装材料試験法の該当する試験法を用い、適否の判定を行うものとする。また、一般試験法に記載のない試験については適切に試験法を設定して評価する。例えば、ボトル、キャップ、中蓋（パッキン/ライナー）の嵌合性試験等を行う。

### (5) 錠剤計数充填機で設定すべき操作条件としては、以下のような項目が考えられる。

すべての項目に対して条件の設定の経緯を記載すると膨大になるため、以下の通り主要な項目のみ示す。尚、操作条件は機械メーカーの推奨の条件を元にして、必要に応じて設定する。

- 充填速度（トラフ振動数）
- シャッター開口
- 計数精度

### (6) その他

- 製剤（錠剤）の特性により、吸湿等による品質への影響が懸念される場合には、包装環境を適切な状態に管理することが求められる。また、錠剤が包装環境下に曝露される時間を考慮して最適化した製造方法を確立する必要がある。

## 2.2 検体採取

### (1) 検体採取のタイミング

稼働時間全体を通して適当な間隔（例えば、初期・中期・後期）で閉栓済ボトル充填品をサンプリングする。

### (2) 検体採取器

特になし。

### (3) 検体採取量

必要量を採取する。

## 2.3 工程の評価

ボトル充填工程のプロセスバリデーションで評価項目となりうる項目及び判定基準は以下の表が考えられる。

項目	試験項目	試験方法	判定基準
錠剤充填	錠剤充填数	錠剤を計数する。	定められた錠数であること。
	錠剤外観	瓶から錠剤を取り出して目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
(使用する場合) 緩衝材・乾燥剤	外観	緩衝材・乾燥剤の挿入状態を目視で確認する。	正しく挿入されていること。
キャップ締め	閉栓トルク値	記録された閉栓トルク値を確認する。	標準範囲内であること。 〇〇～〇〇N・cm
	開栓トルク値	トルクメーターで開栓トルク値を測定する。	規格範囲内であること。 〇〇～〇〇N・cm

### 3. モデル事例

#### 3.1 製造条件等の設定の経緯

実生産の錠剤計数充填機、キャップ締め機を使用した稼働性能適格性評価（PQ）の実施結果に基づき、適切な製造方法（機器の運転条件を含む）を確立した。尚、操作条件は機械メーカーの推奨の条件を元にして、必要に応じて条件をふって実際に稼働し、適切な条件を設定した。

##### 1) 錠剤ボトル充填品の仕様

項目	仕様
錠剤	素錠
	質量：約〇〇g
	直径：〇〇mm 厚さ：〇〇mm 形状：
包材	樹脂ボトル（規格：〇〇） 樹脂キャップ(規格：〇〇)
緩衝材	〇〇(規格：〇〇)
乾燥剤	〇〇(規格：〇〇)

##### 2) 錠剤計数充填機の運転条件

項目	試験項目	試験方法	判定基準
錠剤充填	錠剤充填数	錠剤を計数する。	定められた錠数であること。
	錠剤外観	瓶から錠剤を取り出して目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
緩衝材・乾燥剤	外観	緩衝材・乾燥剤の挿入状態を目視で確認する。	正しく挿入されていること。
キャップ締め	閉栓トルク値	記録された閉栓トルク値を確認する。	標準範囲内であること。

			〇〇～〇〇N・cm
	開栓トルク値	トルクメーターで開栓トルク値を測定する。	規格範囲内であること。 〇〇～〇〇N・cm

※1. 日本薬局方のプラスチック製医薬品容器試験法の水蒸気透過性試験において設定された「ねじ付容器に適切なトルク値」を参考に開栓トルク値を設定

※2 上記条件で閉められたボトルをトルクメーターで開栓トルク値を計測し、トルク値データより開栓トルク値を設定。開栓トルクは、包装直後は緩和作用が働くため、所定の時間以上放置してから測定することが望ましい。

### 3) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- (1) 錠剤は素錠であり、微粉が発生しやすい。
- (2) 錠剤は吸湿性がある。

### 4) 品質リスクの低減

品質リスク項目	低減方法
錠剤の粉塵	粉塵発生を考慮した適切な清掃手順を確立する。 素錠で粉体が発生しやすく、粉体が堆積して光電管センサー等の検知機能またトラフの錠剤搬送に支障が生じる。それを未然に防止するために作業中に適切な間隔で清掃して、正しく機能するようにした。 また、除電装置を搭載し、ボトルへの帯電を防止し、粉塵付着を最小限に留める。
異物混入	樹脂ボトルを使用する場合には静電気による異物吸着のリスクがある。低減策として静電気除去装置を使用する場合は、静電気除去機能の適格性を確認し、毛髪等を引きつけないことを確認する。 また、エアークリーナーを使用する場合は、異物除去の機能の適格性を確認する。
錠剤の吸湿	作業室内を低湿度に管理する。また、トラブル等による機械停止を想定して錠剤が製造環境下に曝露される許容時間を設定した。

## 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

実績のない計数充填機を用いる場合、稼働性能適格性評価(PQ)において錠剤及び包材に応じた適切な運転条件を設定し、プロセスバリデーションを実施する。

尚、ボトル充填工程を稼働させ、ボトル包装品を採取して、以下の表に示す試験方法及び判定基準において評価する。

サンプリングポイント：初期・中期・後期

項目	試験項目	試験方法	判定基準
錠剤充填	錠剤充填数	錠剤を計数する。	定められた錠数であること。

	錠剤外観	瓶から錠剤を取り出して目視確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
緩衝材・乾燥剤	外観	緩衝材・乾燥剤の挿入状態を目視で確認する。	正しく緩衝材・乾燥剤が挿入されていること。
キャップ締め	閉栓トルク値	記録された閉栓トルク値を確認する。	標準範囲内であること。 〇〇～〇〇N・cm
	開栓トルク値	トルクメーターで開栓トルク値を測定する。	規格範囲内であること。 〇〇～〇〇N・cm

#### 4. Q&A

次に示すものの他、「GMP事例集 GMP13-82, GMP13-83」等の資料も参考とすること。

Q1	ボトル充填工程のプロセスバリデーションは承認取得時までに終了していなければならないか。
A1	必ずしも終了している必要はない。但し、GMP適合性調査時までにプロセスバリデーションに係るバリデーション実施計画書を作成し、包装資材が整い次第、又は承認取得後の実生産時にプロセスバリデーションを実施することで構わない。 また、(GMP13-74)に記載されている通り、あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については承認前 GMP 適合性調査を受けるに当たって実施する製造工程に係るプロセスバリデーションを実施することは求められていない。

Q1	ボトル充填工程のプロセスバリデーションにおいて、錠剤は当該製剤（実薬）を使用しないとならないのか？
A1	GMP 事例集（GMP13-43）に記載されている通り、当該製剤（実薬）を使用しなければならない。なお、適格性評価においては、実薬に類似したプラセボ錠で評価することも認められる。

#### 5.参考情報

##### ① ボトル充填包材の仕様（材質及び厚さ）の選択

- ・ 包材の仕様（材質及び厚さ）は、まず安定性研究に基づいて製剤品質保持の観点から適切なものを選択する必要があるが、錠剤の破損を防ぐ耐衝撃性又は錠剤投入時の緩衝性、帯電性、内容物の可視性、廃棄性の観点からも検討した上で適切なものを選択する。
- ・ ボトル充填品だけでなく、最終製品の梱包状態での JIS の耐衝撃試験法（落下試験法）を実施して、製剤への影響がない適切な包装仕様であることを確認しておくことも大切である。

	主要材質	評価の要点
容器（ボトル）	ポリエチレン(PE)	錠数（錠剤容積）

	ポリプロピレン(PP) ポリエチレン(PE)+エチレンビニルアルコール共重合樹脂(EVOH) ガラス (無色/着色)	遮光性 防湿性 廃棄性 チャイルドレジスタント機能
キャップ	樹脂 金属	タンパーレジスト機能
乾燥剤	シリカゲル、又はそれ以外の乾燥剤	防湿特性の観点から適切な種類、量を選択する。
緩衝材	ナイロン ポリエチレン(PE) ポリウレタン	錠剤の摩損度 衝撃性 空隙率
ラベル	紙	表示事項と視認性

## ② ボトル計数充填機の設備仕様

### 【光電管センサー方式】

光電管センサーの感知範囲を錠剤が通過するのを計数するのみ。

### 【エリアセンサー(光電センサー)方式計数充填機】

エリアセンサーでスキャン(面積測定)可能な光電センサーにて、通過する錠剤を計数するだけでなく、錠剤の面積を評価して、カケ錠や、カスが通過した場合にカウントせず排除する機構を持った方式



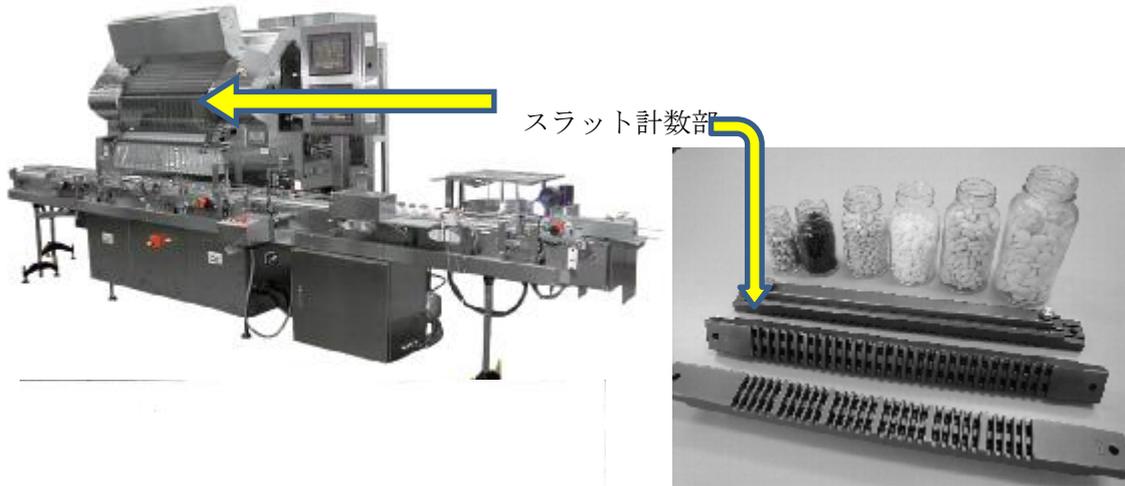
エリアセンサー(光電センサー)計数部

注：光電管センサー方式も機械の形状は似ている

**【スラット方式】**

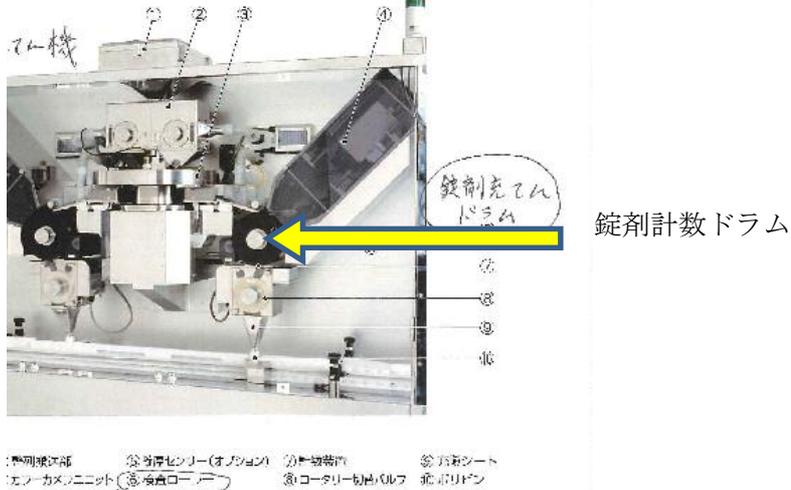
スラット(錠剤計数板(細長い板状)が該当する錠剤充填数量(例:100錠、500錠)に合わせて、必要枚数セットして、それをキャタピラー状に稼動させて計数する方式

**錠剤計数充填機**



**【ドラム式計数充填機】**

該当する錠剤の形状ポケットを作成したドラムで錠剤を計数して充填する。



以上