

【別添】

(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)】
固形製剤：混合工程

平成 2 7 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 混合工程とは	2
2. プロセスバリデーション実施までに	2
3. モデル事例	6
3.1 製造条件等の設定の経緯	6
3.2 プロセスバリデーションの検証方法	7
4. Q&A	9

1. 混合工程とは

本工程では、直接粉末圧縮打錠用（いわゆる直打用）の粉末等を得るための混合操作を対象としている。本工程のアウトプットの品質に影響を及ぼす可能性のある要因を以下に示す。

	品質に影響を及ぼす可能性のある要因
インプット	粒度分布、粒子形状、比表面積、帯電性、流動性、かさ密度、水分等
設備仕様	混合機構、混合容器の形状・容積、攪拌板の形状・設置位置等
操作条件	仕込み量、投入順序、混合工程の分割、回転・攪拌速度、回転・攪拌時間等

- ・ 固形粒子の混合であるため、完全理想混合（粒子1個1個のレベルでの混合）には至らないし、そこまでの混合を求めるものではなく、マクロ的なレベルでの混合均一性を目指すものである。
- ・ 混合初期は、混合作用が支配的であるが、通常、混合する物質の粉体物性（粒度分布、比重、粒子形状、流動性等）が異なっているため、混合時間の経過と共に分離作用が生じる場合がある。分離作用の強さは、混合する物質の粉体物性等の差によって異なる。
- ・ 混合時間の経過と共に混合物の均一性は増大し、最大混合均一性を示す。最大混合均一性に到達した後、①混合均一性がほとんど変化しない②混合均一性が若干、低下し、ほぼ一定となる③混合均一性が徐々に低下する等の挙動を示す。

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。

1) 混合機の設定

混合する成分の粉体特性に応じて混合機構や混合機の容量を適切に設定する。流動性が非常に悪い粉末等を混合する場合は、攪拌型混合機を、それ以外の場合は、容器回転型混合機が選択されることが多い。

2) 原料の規格

混合工程、特に、容器回転型混合機での混合では、原料に加えられる機械的な力が他の製造機器に比べて弱いため、原料の粉体物性が混合条件や混合品の品質に強い影響を及ぼす場合がある。そのため、混合工程のインプットである各原料には、化学的な規格（日局等）以外に粉体物性（粒度分布、粒子形状、比表面積、帯電性、流動性、かさ密度等）に対する規格の設定が必要な場合がある。

(1) 原薬の粒度

原薬の粒度は、混合工程のみならず、最終製品の品質に大きな影響を及ぼす場合があるため、混合工

程の検討の前に、原薬の粒度を検討する必要がある。

(2) 添加剤の選定

添加剤には、日局等の物理化学的な規格が設定されている場合が多いが、添加剤の製造会社により、添加剤の粉体物性（粒度分布、かさ密度等）が異なっている場合がある。更に、粉体物性が異なる複数のグレードが設定されている添加剤もある。一般的には、当該製造業者での使用実績のある製造会社の添加剤が第一選定されるが、必要に応じて使用実績の無い添加剤（別の製造会社や別のグレード等の意味）を選択する等、適切に添加剤を選定する必要がある。

3) 投入順序

原料の投入順序により、混合速度や最大混合均一性が大きく変化する可能性があるため、手順に記載する必要がある。

4) 仕込み量

仕込み量が混合速度や最大混合均一性に大きな影響を及ぼす場合がある。必要に応じて仕込み量と混合性の関係を確認する。スケールアップの際、自重効果により、滑沢剤の効果増強等のトラブルが発生する場合がある。

5) 予備混合等の必要性

流動性が悪い原料や非常にかさ高い原料の場合、賦形剤と共に予備混合することが効果的な場合がある。また、混合機に投入・混合する原料を2回以上に分ける分割混合の採用が効果的な場合もある。

6) 製造条件

設定すべき主たる製造条件としては、回転数、混合時間の2項目が考えられるが、混合機構の種類によっては、他の項目の追加が必要な場合もある。

(1) 回転数

混合機の回転数は、混合容器の大きさに応じた適切な回転数が存在しており、混合対象物の特性にも増して混合容器の大きさが、回転数に大きな影響を及ぼす。

(2) 混合時間

「1. 混合工程とは」で記載したように、最大混合均一性を示した後、混合均一性が変化する可能性があるため、一般的には、最適な混合時間の範囲が存在している。

7) 検体採取

(1) 検体採取のタイミング

混合工程の評価であるため、混合操作終了後、混合機から検体採取器で検体を採取する。混合機から排出した後に検体を採取する場合、合理的な理由の文書化が望ましい。

(2) 検体採取箇所

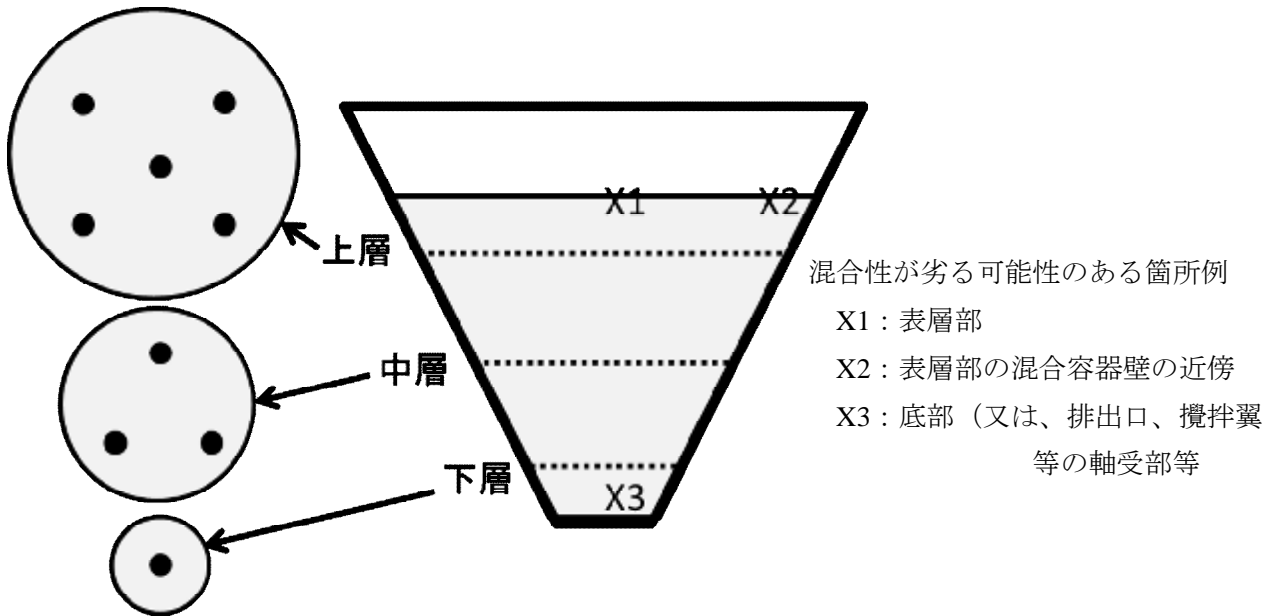
混合方式、混合機の形状・大きさにより複数個所の検体採取箇所を予め決定する。新規混合機の場合、PQ等で検体採取箇所を決定し、文書化することが効率的である。また、既存混合機で新規品目の混合工程をバリデーションする場合、基本的には、特定されている検体採取箇所から検体を採取するが、工業化研究等での検討の結果より、混合性が劣る可能性のある箇所が確認されている場合は、その箇所を検体採取箇所として追加する場合もある。

検体採取箇所の設定例

工業化研究等で混合性に特段の問題等が確認されていない場合は、例えば、混合容器の深さに対し

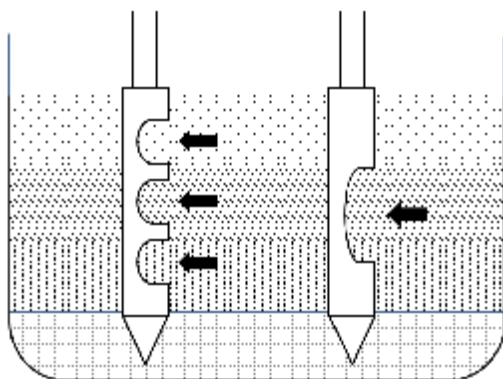
て上層・中層・下層の3面で、1面毎の面積に応じて1～複数箇所（下図の●印）を検体採取箇所とする。また、混合性が劣る可能性のある箇所が確認されている場合は、その箇所を検体採取箇所に含める。

採取箇所例



(3) 検体採取器

検体の採取行為による混合物の混合均一性への影響を最小限とするため、槍式検体採取器を使用されていることが多い。通常、複数の箇所から検体を採取するが、その際、混合物の状態に影響を与えないように慎重に検体を採取することが必要である。槍式検体採取器は、採取口が1箇所のタイプや複数箇所の採取口を有するタイプのものが使用されている。1箇所タイプは、採取口容積が大きく、採取された混合物から複数の検体を秤取することが多い。また、複数タイプは、採取口容積が1箇所タイプより小さく、採取された混合物から1検体を採取するが多い。



(4) 検体採取量

検体採取器で採取すべき検体量には諸説がある。採取量が非常に少ない場合は、検体採取器に混合物

を取り込むのが難しく、検体採取器を小刻みに動かす必要等があるため、混合物の分離が発生することがある。一方、採取量が非常に多い場合は、検体採取器が大きいため、検体採取器を混合物に差し込む際に、混合物の状態に影響を及ぼす場合がある。そのため、検体採取量を投与単位量（1錠分の重量）の数倍～数十倍程度としている場合が多いと考えられる。

(5) 検体採取

混合工程で得られた混合均一性は、変化する可能性があるため、検体の採取の際、採取された検体を容器に移し替える際にも慎重に行う必要がある。また、検体が入った容器を振ったりすることは厳禁である。品目に係わらず、採取する検体の混合状態は、容易に変化するものと考えて、その取扱いは、特に注意が必要である。

8) 混合工程の検証

(1) 評価項目

混合工程の目的は、原薬や添加剤を均一に混合することであるため、原理的には原薬及び添加剤の混合均一性を評価することが必要になる。しかし、工業化研究等で、特定の添加剤の均一性の程度が品質に強い影響を及ぼし、かつ、原薬の均一性と該当する添加剤の均一性の挙動が異なる等が確認されていない限り、一般的には、原薬の混合均一性のみが評価項目として選定される。

また、分割混合の場合、どのステップを評価対象とするかについて検討し、その根拠を文書化する必要がある。

(2) 試験検査の検体量

最初に記載した通り、混合工程は、完全理想混合ではなく、マクロ的なレベルでの混合均一性を目指すものである。例えば、打錠用粉末の最終混合工程の場合、このマクロ的なレベル（定量に供する検体量）を投与単位量（1錠分の重量）とする場合が多い。

(3) 評価基準

混合均一性の評価方法として、評価対象によって大きく異なると考えられる。以下に、打錠用粉末となる最終混合品に対して採用されている評価基準の一例を示す。

- ① 各試料の定量値が単に承認書の規格幅内（承認書相当量をサンプリング）又は自主規格幅内（自主設定のサンプリング量）であること。
- ② 各試料の定量値の「平均値 $\pm 3\sigma$ 」が承認書の規格幅内（承認書相当量をサンプリング）又は自主規格幅内（自主設定のサンプリング量）であること。
- ③ 各試料の1錠相当量の定量値が表示量の $\pm 15\%$ 以内であること。
- ④ 各試料の1錠相当量の定量値の「平均値 $\pm 3\sigma$ 」が表示量の $\pm 15\%$ 以内であること。
- ⑤ 各試料の1錠相当量の定量値が表示量の $\pm 10\%$ 以内、かつRSDが5%以下であること。

その他の評価方法として、分散分析や工程能力指数が採用されている場合もある。

(4) 参考項目

以下に参考項目として採用されていると思われる項目を示すが、対象とする混合工程や品目の特性等に応じて製造業者が適切に選択すべきである。

参考項目としての参考例：収量・収率、粒度分布、かさ密度、タップ密度、流動性、安息角、水分、粒度別原薬含有率等

3. モデル事例

3.1 製造条件等の設定の経緯

打錠用混合末の製造については、途中造粒工程を経る製剤も少なくないが、それらは別途の付属書（造粒工程等）においてモデルを示すこととし、当付属書においては混合工程に特化し、いわゆる直打用の混合末を対象としたモデルを基に検証方法事例を示すこととした。

1) 処方

成分	1錠分の配合量	仕込み量
原薬	5 mg	5 kg
賦形剤 A	30 mg	30 kg
賦形剤 B	109 mg	109 kg
崩壊剤	5 mg	5 kg
滑沢剤	1 mg	1 kg

2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・原薬は、流動性が悪い粉末であり、一括混合では、混合均一性の達成が困難であった。
- ・添加剤は、当該製造業者での使用実績のある製造会社の添加剤を選定した。
- ・予め、原薬を賦形剤 A の一部と倍散（原薬倍散工程の設定）すると混合均一性が向上した。
- ・混合均一性を達成するためには、混合時間を長くする必要があり、最初から滑沢剤を添加・混合すると錠剤の溶出性が低下した。
- ・滑沢剤を単独で投入すると、混合性がやや悪かった。
- ・賦形剤 A、賦形剤 B、崩壊剤の投入順序は、混合均一性に影響を及ぼさなかった。
- ・容器回転型混合機より攪拌型混合機の方が混合速度が高かったが、実生産工場には、容器回転型混合機しか設置されていなかったため、容器回転型混合機で混合均一性が安定的に得られるための条件検討を行った。

3) リスクの低減

リスク項目	低減方法
原薬の流動性	予め、賦形剤 A と混合し、原薬の流動性の悪さを大幅に減弱させた。
滑沢剤の効果増強	滑沢剤の負の効果を弱めるために、混合機での混合を 1 次混合と滑沢剤混合の 2 ステップとした。
投入順序	原料の投入順序は、混合性に影響を及ぼさないことを確認していたが、念のため、1 次混合での原料の投入順序を賦形剤 B、原薬倍散品、崩壊剤、賦形剤 A とした。
滑沢剤の混合性	滑沢剤を賦形剤 B と予備混合行い、滑沢剤の混合性を向上させた。

4) 性能適格性評価

(1) 混合機の回転数

混合均一性の確保は、混合時間でコントロールするため、混合容器の容量（500L）の標準的な回転数 8r.p.m. の 1 水準とした。

(2) 1 次混合時間

計画：1 次混合の混合時間は、10 分、15 分、20 分、25 分の 4 水準とした。

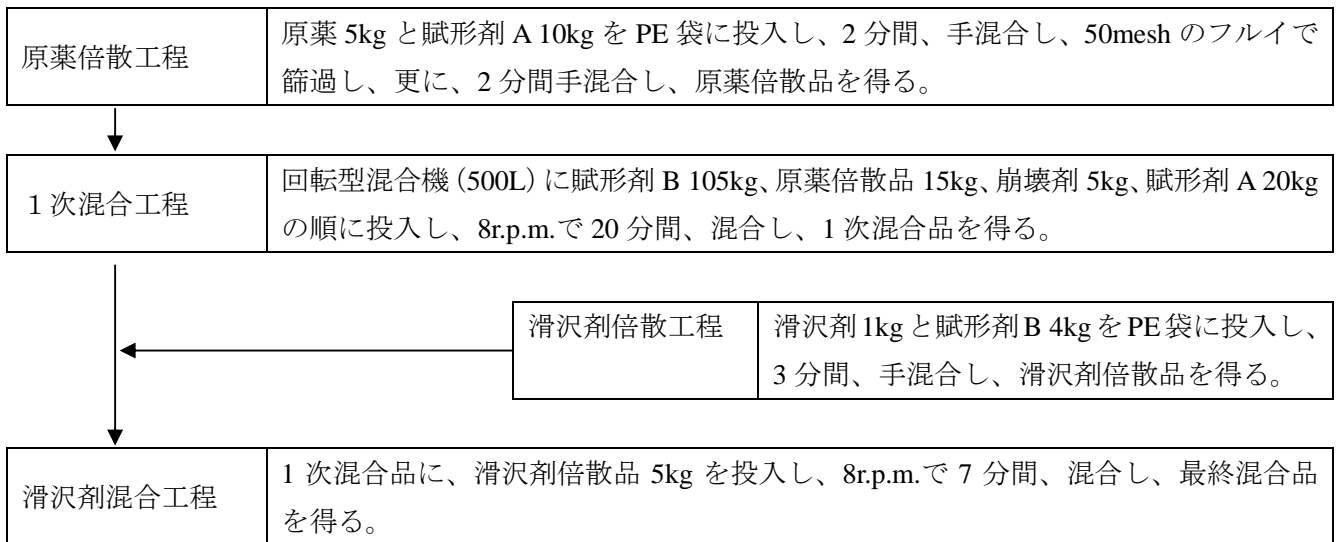
結果：10分では十分な混合均一性が得られていなかったが、15分以降は目標とする混合均一性が維持されていたため、プロセスバリデーションでの混合時間を20分と設定した。

(3) 滑沢剤混合時間

計画：滑沢剤混合品の混合時間は、5分、7分、9分の3水準とした。

結果：混合時間5分、7分の場合は、打錠性及び溶出性には全く問題がなかった。しかし、混合時間9分の場合、規格内であったが、溶出性の若干の低下が確認されたため、滑沢剤混合時間を7分と設定した。

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件



3.2 プロセスバリデーションの検証方法

3.1 で示したモデル事例に対するプロセスバリデーションの検証方法を以下に示す。

理解を容易にするため、具体的な方法や数値等を記載して、プロセスバリデーションの検証方法を紹介しているが、あくまでも一例であって、普遍性のある方法や数値等を示したものではないことに注意されたい。なお、固形製剤の混合工程は、その特性上、他の工程に比べてバリデーションに対する検証対象や検証方法のバリエーションが多いことから、製品に対する品質リスクや求める製品（工程のアウトプット）の品質等に応じて、種々の方法が考えられることを示す目的で、複数の検証方法事例を提示している。

1) 原薬倍散工程

(1) 検証方法事例 1

当該工程は、凝集している原薬の塊を賦形剤 A により解すことが目的であるため、評価対象としなかった。（注：例えばフルイでの篩過が不要な場合）

(2) 検証方法事例 2

当該工程に対する混合均一性確保は厳密に要求されないが、倍散品全体に混合性に著しいむらがあると、最終混合への影響が否定できないことから、下記検証方法を設定した。（注：原薬が有色である場合や原薬と賦形剤 A の外観性状が大きく異なる場合）

検体採取：行わない。

評価方法：目視で倍散品表面全体を確認する。

評価基準：倍散品全体に著しいむら（色むら）が無いこと。

(3) 検証方法事例 3

当該工程の混合均一性は最終混合品の混合均一性に比較的大きな影響を及ぼすため下記検証方法を設定した。

検体採取：原薬倍散品の表面数箇所からスパテールで約 500mg を採取。

評価方法：検体約 100mg について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：検体の薬物含有率が、理論値±20%以内であること。

2) 1 次混合工程

(1) 検証方法事例 1

混合均一性は、最終混合工程で検証すること及び原薬が有色であり、混合均一性を外観で確認できるため、当該工程の検証方法を以下の通り設定した。

検体採取：行わない。

評価方法：目視で混合品表層全体を確認する。

評価基準：混合品全体に色むらが無いこと。

(2) 検証方法事例 2

当該工程での混合均一性が最終混合品の混合均一性に影響を及ぼすため下記検証方法を設定した。

検体採取：槍型検体採取器を用いて上層・中層・下層の各 2 か所の合計 6 箇所から検体（約 500mg）を採取する。

評価方法：混合品約 200mg について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：検体の薬物含有率が、理論値±15%以内であること。

(3) 検証方法事例 3

当該工程での混合均一性が最終混合品の混合均一性に強い影響を及ぼすため下記検証方法を設定した。

検体採取：槍型検体採取器を用いて上層・中層・下層の各 3 か所の合計 9 箇所から検体（約 500mg）を採取する。

評価方法：混合品約 100mg について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：検体の薬物含有率が、理論値±10%以内であること。

3) 滑沢剤倍散工程

(1) 検証方法事例 1

当該工程は、弱く凝集している滑沢剤の塊を賦形剤 B により解すことが目的であるため、評価対象としなかった。

(2) 検証方法事例 2

当該工程は、凝集性の強い滑沢剤を均等に分散させることが目的であり、滑沢剤の分布に著しいむらがあると、打錠工程でのスティッキングが発生するため、下記検証方法を設定した。

検体採取：行わない。

評価方法：目視で滑沢剤倍散品全体を確認する。（注：混合の程度が外観で確認できる場合）

評価基準：滑沢剤倍散品全体に塊が無いこと。

4) 滑沢剤混合工程

(1) 検証方法事例 1

当該混合作業において、混合工程としての原薬の混合均一性を確保する設計であることから、次の通り設定した。

検体採取：槍型検体採取器を用いて上層・中層・下層の各 3 か所の合計 9 箇所から検体（約 500mg）を採取する。

評価方法：混合品約 100mg について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：各試料の 1 錠相当量の定量値の「平均値 $\pm 3\sigma$ 」が表示量の $\pm 15\%$ 以内であること。

(2) 検証方法事例 2

当該混合作業において、混合工程としての原薬の混合均一性を確保する設計であることから、次の通り設定した。

検体採取：槍型検体採取器を用いて上層・中層・下層の各 3 か所の合計 9 箇所から検体（約 500mg）を採取する。

評価方法：混合品約 100mg について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：各試料の定量値の「平均値 $\pm 3\sigma$ 」が承認書の規格幅内（承認書相当量をサンプリング）であること。

4. Q&A

次に示すものの他、「GMP 事例集」等の資料も参考とすること。

Q1	原薬が 1 種類ではなく、複数種類、配合される場合は、全種類の原薬の混合均一性を評価する必要があるのか。
A1	原則、必要である。ただし、過去の類似品の製造実績や、工業化研究、又は、PQ 等で全原薬の混合特性に差異が無いことを確認している場合は、混合工程の段階では指標成分のみの評価で問題ない場合もあり得る。また、その指標となる成分は、微量成分や混合しにくい成分等、合理的な根拠をもって選定を行っていることが重要である。 なお、最終製品に対しては、原則すべての有効成分についての均一性を評価する必要があると考えられる。
Q2	原薬の安定化剤を添加している場合、安定化剤の混合均一性を評価する必要はあるのか。
A2	安定化剤の混合均一性が錠剤としての安定性に影響している場合は、安定化剤の混合均一性を評価する必要がある。
Q3	混合工程が、原薬倍散混合、1 次混合、滑沢剤倍散混合、最終混合と複数のステップで構成されている場合、原薬倍散混合、1 次混合、滑沢剤倍散混合を検討対象に含める必要があるのか。
A3	処方や各ステップの目的、さらには最終混合品の混合均一性への影響の程度等に応じて、検証対象とするかの是非、また検証の方法を適切に設定すればよい。

Q4	混合均一性の評価基準は、どのような基準を設定すればよいか。
A4	<p>混合工程での混合均一性は、承認事項ではなく、工程管理事項である。そのため、本文で示している評価方法①～⑤を参考とするなどし、混合工程の製品品質への影響の程度に応じて、製造業者が適切に設定すればよい。</p> <p>なお、旧ガイドラインにおいては、「承認書記載の定量法における相当量をサンプリングし定量したとき、少なくとも平均値±3σが承認書記載の規格幅を逸脱した場合には、原因究明を行うこと」と示していたが、これは「混合工程でこの基準を満たす場合は、打錠（充填）工程においても、承認規格を逸脱することは少ないであろう」という考え方に基づくものであった。いずれにせよ、後工程も併せて総合的に評価することが必要である。</p>

Q5	混合均一性の分析方法は、承認書（又は局方）に規定する方法でなければならないのか。
A5	<p>混合物は、未だ「中間製品」であることから、混合均一性を適切に評価できる方法であれば、必ずしも申請書又は承認書（又は局方）に規定する方法でなくてもよい。</p> <p>例えば、申請書又は承認書（又は局方）に記載の定量法が高速液体クロマトグラフィーであっても、相関性を確認した上で、混合均一性の評価に支障がなければ、より簡便な吸光度法を用いても差し支えない。なお、その場合は、バリデーション計画書等に、その根拠等を記載すること。</p>

Q6	最終混合品から採取した検体では、混合均一性のバラツキがやや確認されたが、錠剤としての製剤均一性を評価すると非常に良好な結果が得られた。このような場合、混合工程をどのように評価すればよいか。
A6	上記、事例は、工業化研究や PQ でも確認されているはずであり、それらの結果から混合品に対して適切な基準を設定すればよい。