

(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）】

生薬・漢方製剤及び漢方エキス製剤のバリデーシヨンの解説

平成 27 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 生薬・漢方製剤の取扱いについて	2
2. 漢方エキス製剤の取扱いについて	4
3. Q&A	6

1. 生薬・漢方製剤の取扱いについて

1) 基本的な考え方

生薬・漢方製剤の原料（生薬）は、天産物であることから、産地、気候や収穫時期の影響を受け、生薬の種類によっては、その個体内での成分含量のばらつきが認められる場合もある。

ロットを付番して管理を行うものの、その定義は化学合成の医薬品とは異なり、むしろロット追跡を意図した色彩が強いと考えられる。また、生薬・漢方製剤に係る製造は手作業による場合も少なくないことも大きな特徴である。

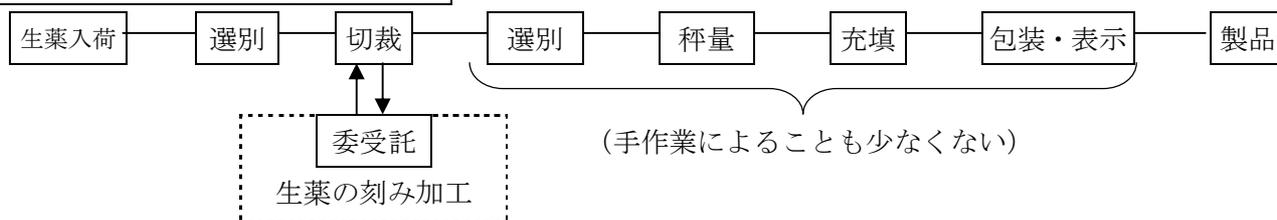
さらに、均一性評価に際して定量可能な指標成分が少ないことや、仮に定量可能な成分があったとしても、特に全形生薬や切断生薬では、ロット内で化学合成の医薬品とは異なるばらつきが認められる。これら生薬の特性から、統計処理による評価は、妥当な手法と言い難いケースも考えられる。

そのため、これら製剤の工程全般について、化学合成の医薬品と同じように捉えることは困難であると言える。しかし、一方で適用可能な工程に関しては、バリデーション実施例の各付属書の該当工程の内容等を参照した上で、評価を実施し、これら製剤の品質を確保することも求められる。

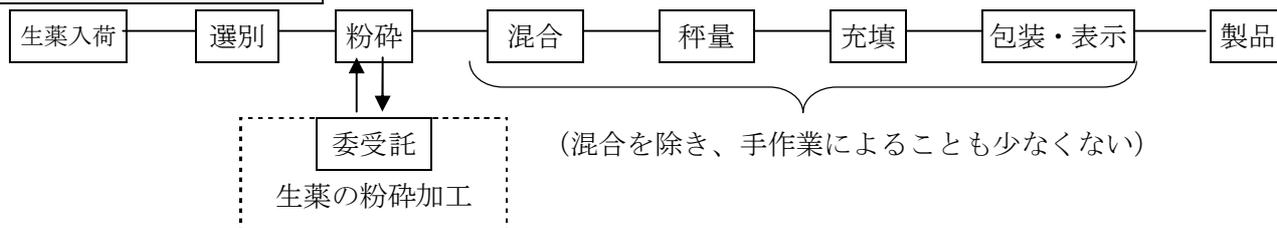
これらのことを考慮し、生薬・漢方製剤の製造工程に関するバリデーションについては、概ね次のとおりとする。

2) プロセスバリデーションに関する考え方

全形生薬・切断生薬の製造工程（例）



粉末生薬の製造工程（例）



生薬・漢方製剤のバリデーションに関する考え方

生薬・漢方製剤の形態		製造の形態	バリデーション内容 ^注
全形生薬	単味 (製造専用)	手作業	ケース 1
	単味・煎剤 (最終製品)	製造設備を使用 (充填機など)	ケース 2
		手作業	ケース 1
切断生薬	単味 (製造専用) (最終製品)	製造設備を使用 (充填機など)	ケース 2
		手作業	ケース 1
	配合 (煎剤)	一部製造機器を使用 (最終の調整 は、手作業)	ケース 2
		手作業	ケース 2
粉末生薬	単味 (製造専用) (最終製品)	製造設備を使用 (充填機など)	ケース 2
		手作業	ケース 1
	配合	製造設備を使用	ケース 3
		手作業	ケース 2

注：対象物及び製造工程等のリスクに基づいて3つのケースを提示

ケース 1

- ① 製品標準書に手作業にかかる製造方法を文書化する。
- ② 使用する秤やシーラーなどの適格性に関する事項や充填量が適正であることを確認する方法を定め記載する。また、必要に応じて洗浄等の作業の手順を定め記載する。
- ③ ①②の事項を含めて作業員への教育訓練を実施する等、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、記録する。(原則、実生産規模での3ロットの確認は必須ではない)

ケース 2

- ① 製品標準書に製造方法(手作業の混合又は製造機器を使用した充填)を文書化し、出来上がった中間製品について適当数サンプリングし、含量の均一性(手作業の混合のみ)又は充填量等を確認する。
- ② 製造設備(充填機など)を用いる場合は、適格性評価を実施する。なお、品目ごとに評価しなくても同一条件での既許可品目の評価等を合理的に活用し、評価できる場合もあるが、その場合にはそ

の旨を記載しておく。さらに、洗浄等の作業の手順を定め記載する。

- ③ 全形生薬と切断・粉末生薬の相関性を調査するとともに、刻み又は粉碎工程について、1)時系列的にサンプリングするか、2)加工を委託している場合は、入荷された中間製品の受け入れ時に適当数サンプリングし、均一性を確認することが重要である。
- ④ ①～③の事項を踏まえ、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、記録する。(原則、実生産規模での3ロットの繰り返し確認は必須ではない)

ケース3

- ① バリデーシヨンの基準に基づきプロセスバリデーシヨン(PV)を実施する。
各工程の含量の均一性等の評価方法はバリデーシヨン実施例の各付属書の該当工程の内容を参照すること。
- ② 原則、実生産規模での3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法での確認を行う。

2. 漢方エキス製剤の取扱いについて

1) 基本的な考え方

昭和57年度～59年度の厚生科学研究の提言「漢方エキス製剤の品質確保に関する研究」には、指標成分を介して標準湯剤とエキス又はエキス顆粒とのパターン分析による相関性評価の概念が示されている。

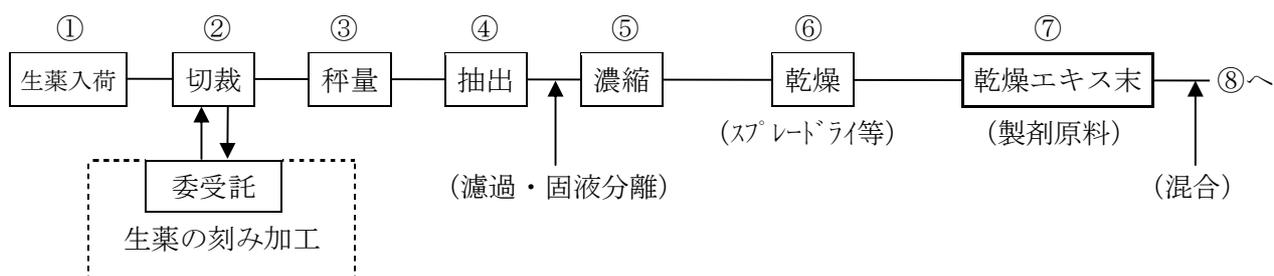
指標成分は、必ずしも薬効に直接関係があるとは限らないが、分析精度を考慮し選定すれば、バリデーシヨンにおける品質評価の指標になると考えられる。

漢方エキス製剤の場合は、規格に適合した原料(乾燥エキス)を用いても、「指標成分の含量が高いものは、含量の高い顆粒剤となり、低いものは、規格に適合することは言うまでもないが、含量の低い顆粒剤になる」ということを各々のプロセスや、プロセスの製造工程について変動が少なく、適正に推移していることを確認し製造工程の妥当性を担保することになる。

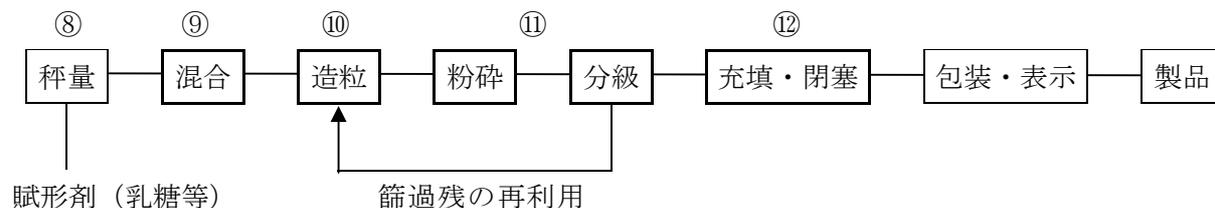
当該製剤については、バリデーシヨン実施例の各付属書の該当工程の内容に準じて、バリデーシヨンの基準に基づきプロセスバリデーシヨン(PV)が実施(原則、実生産規模での3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法での確認)されることが原則であるが、上述のことを考慮し、バリデーシヨンに関する考え方は、概ね次のとおりとする。

2) プロセスバリデーシヨンに関する考え方

乾燥エキス製造工程(例)



エキス顆粒製造工程 (例)



※①～⑫の番号は、次の「漢方エキス製品製造工程管理項目例示表」(GMP 事例集(2013)(GMP5-20)抜粋)の番号に対応している。(一部改編)

工 程		管 理 項 目 な ど の 内 容 (例示)
乾 燥 エ キ ス 製 造 工 程	①生薬入荷	<ul style="list-style-type: none"> 鑑別、形態学的品質 基原、産地、残留農薬等
	②切 裁	<ul style="list-style-type: none"> 切断生薬の保存条件
	③秤 量	<ul style="list-style-type: none"> 配合量、ロットの確認（複数ロットを混合する場合には、各ロットの配合比率）
	④抽 出	<ul style="list-style-type: none"> 抽出機番号、仕込量、生薬投入順序、抽出溶媒の種類及び量、昇温温度、抽出温度、抽出時間 (ろ過工程がある場合には、フィルター管理方法等)
	⑤濃 縮	<ul style="list-style-type: none"> 濃縮機番号、濃縮温度、濃縮時間、真空度、濃縮エキス液量（スプレードライの前の濃度調整）
	⑥乾 燥	<ul style="list-style-type: none"> スプレードライ機番号、給気（排気）温度、送風量、噴霧ノズル径、（濃縮）エキス送液速度（流量計又は圧力計）、噴霧液量、噴霧に要する時間
	⑦乾燥エキス末	<ul style="list-style-type: none"> 均質性の確認（指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ密度を時系列的に一定量採取し調査）。なお、最終混合工程を有する場合には、⑨に準じて実施すること。 収率及び製造販売承認書の規格に係る試験
エ キ ス 顆 粒 製 造 工 程	⑧秤 量	<ul style="list-style-type: none"> 配合量、原料ロットの確認（原料の乾燥エキス末を複数ロットにわたり使用する場合には、あらかじめ混合し、少なくとも指標成分についてのロット内における均一性を確認しておくこと→製品品質の照査のためのデータを蓄積する際に必要となる。）
	⑨混 合	<ul style="list-style-type: none"> 混合機番号、仕込量、原料投入順序、各原料の粒度及び含水率、混合速度（回転数）、混合時間 均一性の確認（一定時間混合後、あらかじめ指定した箇所について一定量採取し評価：最も分析精度のよい指標成分を選定する。）
	⑩造粒（乾燥）	<ul style="list-style-type: none"> 造粒機番号。湿式法の場合には水量及び滴下速度と造粒終点の確認方法等。乾式法の場合には圧縮ローラーの速度、圧力の管理等。 篩過残の再利用（湿式法の場合には、投入方法及び篩過残投入量の限度） 湿式法の場合には、乾燥条件（温度、時間及び風量）及び乾燥の手順等
	⑪粉碎・分級	<ul style="list-style-type: none"> 使用機器番号、振動速度、篩目の大きさ、収率 均質性の確認（時系列的に試料を採取してもよい）各指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ密度、粒度分布、崩壊性等
	⑫充填・閉塞	<ul style="list-style-type: none"> 充填工程の初期、中期及び後期において1包ごとの質量を測定する。 使用機器番号、質量偏差試験（SP包装品等は、水圧等によるシールの完全性の確認）、資材の品質、収率、承認規格試験等

「乾燥エキス製造工程」は、生薬を刻み、エキスを抽出し、濃縮、乾燥（スプレードライ等）により、原薬たる「乾燥エキス末」を得る工程である。また、「エキス顆粒製造工程」は、乾燥エキス末に乳糖などの賦形剤を加えて「エキス顆粒剤」を製する工程である。

乾燥エキス末が製剤の承認書の別紙規格で設定され、乾燥エキスを原薬として他社へ供給している場合は、品質リスクを考慮し、必要な評価を行うべきであり、特に乾燥エキス製造工程中⑥は、一般的には原薬の重要工程であることから、⑦で示すように、得られた乾燥エキス末の均質性については、スプレードライヤーの出口での初期、中期、終了時と時系列的にサンプリングし、評価する必要がある。なお、この場合、エキス含量に加え、乾燥減量、かさ密度など物理化学的な項目についても評価することが望ましい。

実生産規模での確認では、原則として再現性を担保するためこれを3回繰り返し、各々のロットごとのロット内における均質性を評価し、製造工程の妥当性を検証することが必要と考えられる。

3. Q&A

Q1	<p><チンキ剤等の予測的バリデーションの実施項目について></p> <p>苦味チンキ、トウガラシチンキ等、生薬のエタノール抽出製剤の局方試験では、確認試験及びアルコール数が主で、生薬エキス分についての明確な規格値は示されていないが、この場合、アルコール数で評価して良いか。</p>
A1	<p>質問のような場合はアルコール数でも差し支えないが、できる限りエキス含量など自主規格を設定することが望ましい。</p>

Q2	<p><全形生薬と刻み・粉末加工品の相関性について></p> <p>切裁（刻み・粉末加工時）の「全形生薬と刻み・粉末加工品の相関性」は、精油を含むもの、水溶性成分を含むもの、灰分、乾燥減量等の項目ごとに自主規格の範囲内であることを確認すれば統計処理までは要しないと考えてよいか。</p>
A2	<p>相関性については、統計処理までは必須ではない。</p>

Q3	<p><均一性や充填量の評価方法について></p> <p>手作業の混合又は製造設備を使用した充填を標準化し、出来上がった中間製品について適当数サンプリングし、含量の均一性（手作業の混合のみ）又は充填量等を確認する具体的な手法としてはどのようなことが考えられるか。</p>
A3	<p>ア. <u>手作業の混合</u>についての確認は、複数の有効成分を含有する場合、全成分を指標とする必要はなく、指標とする成分は分析精度等を十分考慮し設定すること。具体的には、混合容器内の3～6ポイントをサンプリングし、選定した指標成分について承認書法による定量を行ったうえ、含量の均一性について評価すること。</p> <p>イ. <u>製造設備を使用した充填量</u>の確認は、1回使用量を充填する場合は、充填の初期・</p>

	<p>中期・後期を通じ計3～6ポイントをサンプリングし、充填量について統計処理を行い自主的に評価すること。</p> <p>それ以外の大入り容器については、充填の初期・中期・後期を通じ計3～6ポイントをサンプリングし、充填量が自主規格に適合することを確認すること（統計処理までは必須ではない）。</p> <p>また、大入り包装については、同一充填機の場合、同一条件の既許可品目での評価等を活用することも可とするが、その場合にはその旨を記載しておくこと。</p> <p>ウ. <u>手作業により充填した場合は</u>、製造管理基準書等に「充填量が適正であること」を確認する方法（例えば、100本生産の場合は時系列的に5本確認等）を定めていることが必要である。</p> <p>この場合、実生産規模での確認は必要ではなく、また、3回の繰り返しデータによる評価を求めず1回のデータによる評価でよい。</p>
--	--

Q4	<p><「含量の均一性の確認」について></p> <p>「含量の均一性の確認」について、承認書の規格・試験法で定量法の規定がないもの（確認試験のみの規定）で、現代の科学水準では含量の測定が不可能なものについては、どのように評価することが考えられるか。</p>
A4	<p>例えば、当該混合工程によって得られたもののいずれの箇所を採取しても確認試験において陽性となっていることが確認されたことをもって、当該混合工程を検証することが考えられる。</p>

Q5	<p><「含量の均一性の確認」について></p> <p>「乾燥エキス製造工程」や「エキス顆粒製造工程」における「含量の均一性の確認」について、具体的な品質評価の項目として、分析精度の最も良い指標成分を選定して評価してもよいか。</p>
A5	<p>複数の有効成分を含有する場合、合理的な根拠に基づき必ずしも全成分を指標とする必要はない。ただし、リスクベースの観点から揮発成分等の不安定な成分の選定を考慮し、指標成分の選定根拠についてバリデーション計画書等に記載しておく必要がある。</p> <p>なお、「エキス顆粒製造工程」における後工程（充填工程の初期、中期及び後期において等）においては、全ての有効成分について定量しておくことが望ましい。</p>

Q6	<p><「丸剤の製丸工程の確認」について></p> <p>丸剤に係る製品の製丸工程のプロセスバリデーションはどのようにしたらよいか。</p>
A6	<p>製丸工程の初期、中期及び後期において、通常工程どおり乾燥した一定数量について個々の質量のバラツキが期待する範囲内にあることを確認すること。ただし、質量偏差試験規格が製造販売承認（届出）書に記載のない場合には、一回の用量のバラツキが製</p>

	<p>造業者等として設定した期待値の範囲内にあることを確認することで差し支えない。ただし、必要に応じ練合塊の粘度等の変動による製丸工程への影響のほか、製丸直後の丸剤は多量の水分を含むことから、乾燥後の丸剤の重量（含量）管理について留意すること。なお、製造販売承認（届出）書の規格として崩壊試験が設定されている場合には、崩壊性についても評価すること。</p>
--	--

Q7	<p><「漢方生薬製剤等の古い承認書の定量法」について></p> <p>漢方生薬製剤等の古い承認書においては、定量法として薄層クロマトグラフィーによるカキトリ法等が設定されていることがある。このような場合には、高速液体クロマトグラフィーを用いる等、製造販売承認書に記載の方法以外の適切な定量法を用いてバリデーションを行ってもよいか。</p>
A7	<p>プロセスバリデーションでの確認のために製造販売承認書に記載された方法に加え、定量法などでは分析精度の高い高速液体クロマトグラフィー法等を用いてバリデーションを行っても差し支えない。なお、製造販売承認（届出）書に記載の試験方法が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められる場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。</p>

<参考>

- 2 「生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準」（平成 24 年 2 月 15 日 日薬連発第 95 号）
- 2 「生物由来原料基準」（平成 15 年 5 月 20 日 厚生労働省告示第 210 号）
- 2 「GMP 事例集（2013 年版）」（平成 25 年 12 月 19 日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）