

(作成案)

バリデーションの考え方と実施例

【実施例編（付属書）】

固形製剤：棚式乾燥工程

平成 28 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 棚式乾燥工程とは.....	3
1.1 変動要因.....	3
1.2 変動要因の技術的情報.....	3
2. プロセスバリデーション実施までに.....	4
2.1 操作条件等.....	4
2.2 検体採取.....	6
2.3 棚式乾燥工程の評価.....	8
3. モデル事例.....	8
3.1 製造条件等の設定の経緯.....	8
3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	10
4. Q&A .....	11

## 1. 棚式乾燥工程とは

棚式乾燥とは加熱や減圧等により、被乾燥物から前工程等で加工のため添加された水等の溶媒を除去させる工程である。本実施例では攪拌造粒品等の湿造粒品を加熱空気で乾燥させるための乾燥工程を対象としている。

### 1.1 変動要因

棚式乾燥工程のアウトプットと考えられる主要な品質は乾燥減量等であり、これらに影響する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変動要因
原材料	溶媒含有率、粒度分布、粒子形状、圧密度等
設備仕様	乾燥機構、乾燥機の容量、トレイ仕様等
操作条件	仕込量、被乾燥物（湿造粒品）の厚さ、給気風量、給気温度、排気温度、乾燥時間、乾燥促進のための操作（トレイの方向転換、被乾燥物の解し等）等

### 1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要なものに関する技術的情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
溶媒含有率	最も影響が強い変動要因であるが、適切な溶媒添加量が決定されれば、溶媒含有率は変動要因とならない場合がある。 但し、原料の特性等により、添加溶媒量を増減する必要がある場合は注意が必要である。
粒度分布	粒度分布は乾燥に寄与する被乾燥物の全表面積と相関がある。被乾燥物の粒度が大きい場合や粒度分布のバラツキが大きい場合は、被乾燥物の湿式整粒を行うことが望ましい。
粒子形状	粒子形状は乾燥に寄与する被乾燥物の比表面積と相関がある。粒子形状が不規則な造粒品は球形状の造粒品より比表面積が大きく、乾燥速度が速い。
圧密度	圧密度は被乾燥物の内部から蒸発する溶媒蒸気の移行速度に影響する。圧密度の低い方が乾燥速度は速くなる。
乾燥機構	平行流タイプと通気式タイプで乾燥速度や被乾燥物の特性が変化する場合がある。
乾燥機の容量	乾燥機の容量は、時間当たりの乾燥処理能力に影響する。乾燥機の処理能力によって、造粒工程のバッチサイズを決定するような考え方もある。
トレイ仕様	平行流用のトレイ：乾燥速度と処理量の関係からトレイの高さを適切に設定する。トレイの高さが高い程、より多くの被乾燥物を乾燥できるが、乾燥に要する時間が長くなる。 通気式のトレイ：トレイ底面の開口率が高い程、乾燥速度が速くなるが、開口部が大きい場合は、敷紙等の使用が必要となる。
仕込量	仕込量は乾燥速度に影響するが、仕込量そのものより、トレイ当たりの被乾燥物の厚さ（高さ）の方が乾燥速度に大きな影響を及ぼす。

被乾燥物の厚さ	乾燥速度に大きな影響がある。乾燥速度と処理量から適切な厚さ（高さ）が存在する。
給気風量	給気風量が多い場合、乾燥速度が速くなる。しかし、乾燥が進行すると被乾燥物が飛散する場合がある。
給気温度	給気温度が高い場合、乾燥速度が速くなる。しかし、熱に不安定な原薬等の分解が発生する場合がある。
乾燥時間	乾燥時間が不足すると残留溶媒量が増加する。溶媒の蒸発に伴う吸熱が無くなると、被乾燥物の温度が急に上昇する。
乾燥促進のための操作	棚式乾燥では静的な状態で乾燥されるため、乾燥は不均一に進む。乾燥効率を向上させるための操作（トレイ内の被乾燥物の解し、トレイの方向変更（気流に対して）、トレイの挿入位置の変更等）が望ましい場合がある。但し、このような操作は、異物混入のリスクとなる可能性があるため注意が必要である。

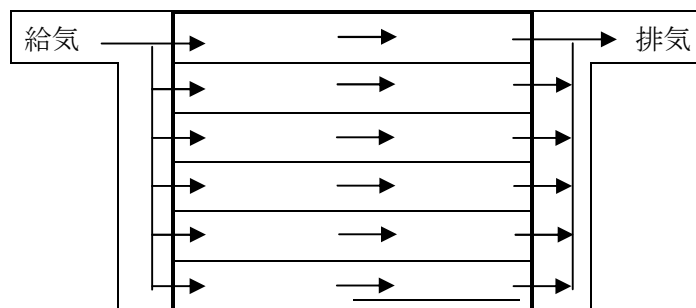
## 2. プロセスバリデーション実施までに

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。

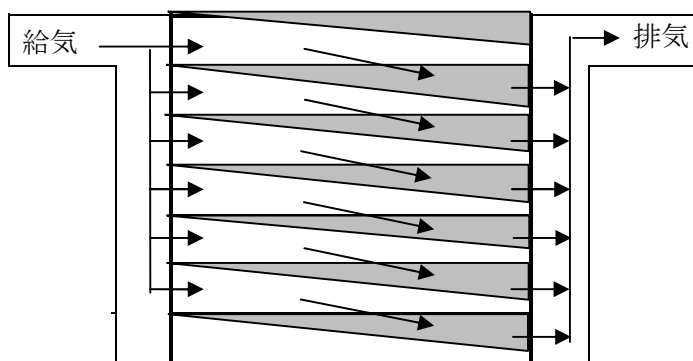
### 2.1 操作条件等

#### 1) 乾燥機の選定

除去する溶媒や仕込量等に応じて、適切な容量の乾燥機構（平行流タイプと通気式タイプ等）の乾燥機を選定する。



平行流タイプ



通気式タイプ

## 2) 被乾燥物について

### (1) 特性

棚式乾燥工程では、被乾燥物が高温条件で溶媒蒸気に曝されるため、必要に応じて被乾燥物の温度（含む、溶媒含有条件）に対する安定性を確認する。

添加溶媒に対する溶解性の高い成分が、乾燥の過程で被乾燥物の表面に移動し、表面部分での含有率が高くなるケースもあるため、そのような特性が無いかを確認することは有益となる。

乾燥中の分解が懸念されるが、製造性等の理由から湿式造粒＋乾燥の選択が必要な場合、工業化研究等で被乾燥物の安定性等を詳細に把握し、性能適格性評価（PQ）で適切な乾燥条件を選定することが必要である。

### (2) 整粒工程の必要性

下記理由等により、被乾燥物に大きな塊が含まれる可能性や被乾燥物の粒度分布に変動がある場合は、被乾燥物を予め湿式整粒により、所定の粒度以下にすることが望ましい。

- ・大きな塊は、乾燥効率が非常に悪いため、乾燥時間が大幅に長くなる。
- ・乾燥時間を大きな塊を乾燥できる時間に設定した場合は、小さな粒子が不必要な時間、高温に曝されることになり、原薬等の分解や過乾燥の原因となる可能性がある。
- ・造粒工程でのばらつきにより、被乾燥物の粒度分布が大きい方にシフトした場合は、乾燥に要する時間が増加し、作業時間のバラツキの要因となる。

## 3) 仕込量

仕込量、特に、トレイ当たりの仕込量（＝トレイ内での被乾燥物の高さ・厚さ）は乾燥に要する時間や乾燥むらに影響するため、種々の検討データに基づいて適切に設定することが重要である。仕込量に関する条件を以下に例示する。

- ・トレイに仕込む被乾燥物の標準的な高さ（厚さ）又は質量
- ・当該品目で設定された乾燥機に仕込むトレイの最大枚数

### その他の注意点

- ・トレイ内・トレイ間での被乾燥物の高さ（厚さ）又は質量を一定の範囲とすること、被乾燥物をスコップ等で押さえつけないことにも注意が必要である。
- ・被乾燥物の製造バッチ量の関係で棚式乾燥工程で2回に分けて乾燥する場合は、ウェットな状態での安定性等の確認が必要である。乾燥までの待ち時間が長時間となる場合は、微生物的な評価が必要となる場合もある。

## 4) 製造条件

設定すべき主たる製造条件としては、下記項目等が考えられる。

### (1) 給気温度

一定の給気温度とするか、多段階での昇温とするかを決定する。

### (2) 給気風量

一定の給気風量とするか、給気風量を変更するかを決定する。

ウェット状態では、問題は無いが、乾燥状態に移行すると給気による粉末の巻き上げが発生する可能性がある。

(3) 乾燥時間

乾燥を乾燥時間又は排気温度の何れで終了するか決定する。作業管理性からは乾燥時間が選択されるが、被乾燥物の特性のバラツキが確認されている場合は排気温度が選択される場合が多い。

(4) トレイ構造

平行流タイプと通気式タイプで使用されるトレイの底部構造が異なっている。通気式タイプで使用されるトレイは、底部がスリット（網目状）となっており、ハترون紙等が必要な場合もある。

(5) トレイの方向転換・上下位置変更

乾燥過程でトレイの方向の転換や上下位置の変更を行うかを決定する。乾燥機の構造上の問題等で乾燥速度が非常に遅い位置や高温に曝される位置が確認されている場合は、必要に応じて使用禁止箇所を設定することが必要となる場合もある。その場合は、バリデーション計画書や製造指図記録書にも反映する必要がある。

(6) 被乾燥物のほぐし・掻き混ぜ

被乾燥物の乾燥性が悪い場合は、乾燥工程の途中で被乾燥物のほぐし・掻き混ぜが必要となる場合がある。そのような場合は、どのタイミングでどのような器具でどのように実施するかの詳細な手順が必要であり、バリデーション計画書や製造指図記録書にも反映する必要がある。

2.2 検体採取

1) 検体採取対象トレイと検体採取箇所

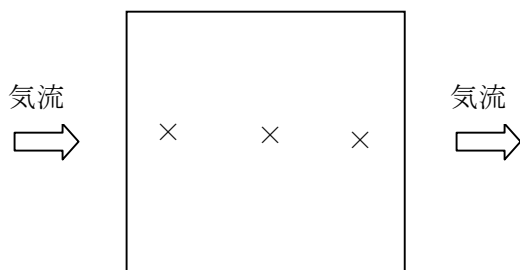
(1) 検体採取対象トレイ

原則、使用する最大枚数を検体採取対象トレイ数とする。但し、PQ等でのトレイ位置に関する適格性評価の結果から、特定のトレイ（例えば、最上段・中段・最下段、数段毎等）のみを検体採取対象トレイとすることができる。

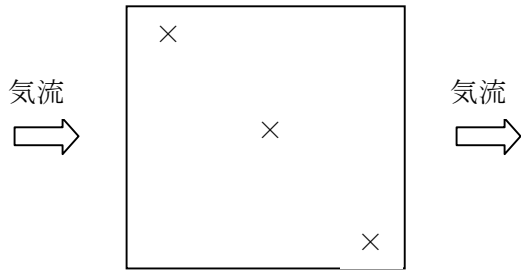
(2) 検体採取箇所

検体採取対象となった全てのトレイの複数箇所から検体を採取することが原則であり、トレイ最大枚数、トレイ構造、給気口・排気口の位置（気流パターン）、壁面効果等を総合的に評価して検体採取対象トレイと検体採取箇所を設定する。但し、PQや既製造製品での評価結果等から、トレイの代表部位として1ヶ所（例えば、中央部）のみを採取箇所とすることができる。また、トレイによってこれらのパターンを組み合わせることもできる。

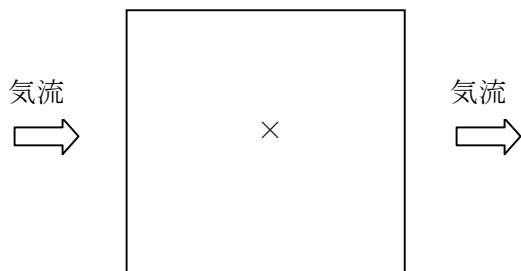
パターン1：気流のフローを考慮



パターン 2 : 気流のフローと壁面効果を考慮



パターン 3 : 代表部位 1ヶ所



(3) 検体採取対象トレイと検体採取箇所を組み合わせた例

例えば、最大トレイ枚数が 10 枚の場合で、10 段目（最上段）、5 段（中位）、1 段目（最下段）のトレイを検体採取トレイとした場合、トレイ内の採取パターンを下記に示すように組み合わせることが考えられるが、下記に限定されるものではない。

	ケース 1	ケース 2	ケース 3	ケース 4	ケース・・・
10 段目	パターン 1	パターン 1	パターン 3	パターン 2	・・・
5 段目	パターン 1	パターン 3	パターン 3	パターン 1	・・・
1 段目	パターン 1	パターン 1	パターン 3	パターン 2	・・・

2) 検体採取

(1) 検体採取部位

乾燥の機構から、乾燥の程度は上下方向に若干の差異がある可能性があるため、検体採取箇所の全体（トレイ内の底部～上部まで：下図①）を採取部位とする。上下方向で乾燥の程度が無視できない場合は上部と下部を別々の検体（下図②）とする必要がある。



(2) 検体採取器

スパーテル等、適切な器具で検体を採取する。

(3) 検体の取扱い

検体採取箇所全体（トレイ内の底部～上部まで）を採取部位とした場合は、容器に検体を入れ所定回数、反転させ評価用検体とする。

上部と下部を別々の検体とした場合は、別の容器に検体を入れ、所定回数、反転させ評価用検体とする。

2.3 棚式乾燥工程の評価

(1) 評価項目

乾燥工程の目的は、造粒等の工程で添加された水や有機溶媒の除去であるため、含水（溶媒）率、乾燥減量の何れかを評価項目とする。また、必要に応じて原薬の分解等が発生していないかを確認するために定量や純度試験を評価項目として加える。

乾燥物が、そのままバルク製品となる場合は、粒度分布、かさ密度、流動性、安息角等を評価項目として設定することが望ましい。

(2) 試験検査の検体量

測定する評価項目を考慮し、適切な検体量を採取する。

(3) 評価基準

含水（溶媒）率、乾燥減量は、\*%以下のように基準を設定することができる。しかし、乾燥過多は打錠障害の原因になるような場合、上下限の基準を設定することが望ましい。

原薬等の分解が懸念される品目に関しては、原薬含量や純度試験に対する基準を設定する。

(4) 参考項目

参考項目となりうる項目を示すが、品目の特性等に応じて製造業者が適切に選択し、必要に応じて例示以外の項目を追加すべきである。

参考項目としての参考例：収量・収率、性状、含量、純度試験

3. モデル事例

3.1 製造条件等の設定の経緯

溶媒として精製水を使用した場合、乾燥工程で若干の分解が生じたため、溶媒をエタノールに変更した。しかし、実生産機では、棚式乾燥を防爆仕様に変更することができなかつたため、精製水を溶媒として、乾燥条件の最適化検討を行い、実生産に適した乾燥条件を設定した。

また、作業性の向上や異物混入リスクの低減のため、被乾燥物のほぐし・掻き混ぜ操作は設定しなかつた。

1) 処方（攪拌造粒工程より）

成分	1錠分の配合量	仕込量
原薬	100 mg	30 kg
賦形剤 A	80 mg	24 kg
賦形剤 B	20 mg	6 kg
結合剤	5 mg	1.5 kg
精製水	—	17.5 kg



2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・原薬は、水分には安定であるが、水分がある状態で高温に曝されると、僅かに分解する。
- ・エタノールであれば、高温下での分解は全く起きなかった。
- ・大きな塊があると乾燥時間が長くなり分解が進む傾向が確認されたため、予め被乾燥物を篩で篩過することが必要。
- ・高含水率の場合は、原薬が僅かに分解したが、低含水率の場合は、原薬の分解は生じなかった。
- ・原薬の分解を抑制するために乾燥条件を変更し、排気温度で管理することが必要。

3) 品質リスクの低減

リスク項目	低減方法
原薬の分解	被乾燥物を 12mesh の篩で篩過し速やかに乾燥が進むようにした。
	乾燥工程を 2 段階とした。第 1 段階：比較的低温で給気風量を高くして、被乾燥物の水分含有率を低減させた。 第 2 段階：被乾燥物の水分含有率が低くなったら、給気温度を高温として乾燥の効率化を図った。また、被乾燥物の飛散防止のため、給気風量を低く設定した。
	トレイ内の被乾燥物の最大厚さ（高さ）を 3cm とした。

4) 性能適格性評価

以下に性能適格性評価の事例を参考として示すが、工業化研究等での工程の理解度や工程のリスク等によっては、性能適格性評価ではなく、工業化研究等で評価できる項目もある。

(1) 給気風速・温度

第 1 段階

比較的低温で被乾燥物の水分含量を速やかに低減させるため、給気温度 50℃で給気風速を 1.0m/sec とした。第 1 段階は、ウェットであるため、給気風速を 1.0m/sec に上げて、被乾燥物が飛散することはなかった。乾燥時間を短縮するために、給気風速を 1.5m/sec に設定すると第 1 段階の後半で被乾燥物の飛散が発生したため、給気風速を 1.0m/sec に設定した。

給気温度は、工業化研究で 50℃が最も適切な条件であることが確認された。

第 2 段階

排気温度が 30℃以上になったら、給気温度 90℃で給気風速を 0.8m/sec に変更する。

給気風速を 1.0 m/sec とした場合、乾燥終了近辺で被乾燥物の飛散が発生し、0.6m/sec とすると乾燥時間が長くなったため、給気風速を 0.8m/sec に設定した。

給気温度は、100℃以上でも問題は無かったが、熱効率や設備への負担から 90℃に設定した。

(2) 乾燥時間

乾燥工程の終了は、排気温度で管理するため、乾燥時間は参考値として取り扱う。

(3) 排気温度

排気温度が 45℃、50℃、55℃で検体を採取した。排気温度と乾燥減量は 45℃：上限の 1.0%、50℃：0.7%、55℃：0.3%であったため、乾燥終了となる排気温度は、50℃とした。

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

通気式乾燥機（300L）に、造粒品を仕込、乾燥する。

整粒	攪拌造粒品を 12mesh の篩で篩過する。
仕込	篩過された攪拌造粒品約 <b>6 kg</b> ずつを <b>10 枚</b> の各トレイに平らに広げる。 トレイ内の被乾燥物の厚さ（高さ）を 3cm とする。
乾燥：第 1 段階	給気温度 50℃で給気風速を 1.0m/sec とする。 乾燥終点：排気温度 30℃以上とする。
乾燥：第 2 段階	給気温度 90℃で給気風速を 0.8m/sec とする。 乾燥終点：排気温度 50℃以上とする。

### 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。

#### 1) 整粒ステップ

##### (1) 検証方法事例

攪拌造粒品を 12mesh の篩で篩過する工程であり、攪拌造粒品はすべて 12mesh の篩を通過させるため、検証対象にしなかった。

##### (2) 参考項目

設定しなかった。

#### 2) 仕込ステップ

##### (1) 検証方法事例

篩過された攪拌造粒品約 **6 kg** ずつを **10 枚** の各トレイに平らに広げる工程であるが、被乾燥物に対する厚さ（高さ）制限があるため、下記の検証方法を設定した。

検体採取：行わない。

評価方法：厚さを測定する。

評価基準：3cm 以下（全攪拌造粒品を所定の厚さ以下にすることができる）

##### (2) 参考項目

設定しなかった。

#### 3) 乾燥ステップ：第 1 段階

##### (1) 検証方法事例

設定された条件で乾燥し、排気温度が **30℃** 以上になることにより第 1 段階の乾燥を終了（第 2 段階の乾燥への移行）するため、検証対象としなかった。

##### (2) 参考項目

第 1 段階の乾燥時間

4) 乾燥ステップ：第 2 段階

(1) 検証事例

PQ の検証結果から、検証事例を以下の通りとした。

トレイ：最上段（10 段目） 3 箇所

中段（5 段目） 1 箇所

最下段（1 段目） 3 箇所

検体採取：採取箇所の上面から底面の全量をスパーテルで採取する。

評価項目 1：乾燥減量

評価方法：検体約 500mg について、乾燥減量を測定する。

評価基準：下表を参照

評価項目 2：定量

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：下表を参照

評価項目 3：純度試験

評価方法：検体約 100mg について、純度試験を行う。

評価基準：下表を参照

評価項目	乾燥減量	定量	純度試験
評価基準	0.2～1.5%	90～110%	分解物 A が 0.2% 以下、分解物 B が 0.4% 以下

(2) 参考項目

収量・収率、外観、粒度分布、安息角、かさ密度等

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	モデル事例では、排気温度により乾燥終了を確認しているが、他にどのような項目が考えられるか。
----	---

A1	棚式乾燥機に設置されている各種計測器に応じて当該製品の乾燥度合を的確に評価できる項目を設定すればよい。例えば、乾燥時間、品温、被乾燥物の水分量（赤外水分計等）等から適切な項目を設定すればよい。
----	--

Q2	検体は、使用したすべてのトレイから採取する必要があるのか。
----	-------------------------------

A2	PQや類似製品に対する過去の製造実績等の結果から必ずしもすべてのトレイから採取する必要はない。
----	---

Q3	被乾燥物のほぐし・掻き混ぜを行う場合、操作は手作業になるため、どの程度の内容の手順書が必要なのか。
----	---

A3	被乾燥物のほぐし・掻き混ぜ操作は乾燥性に影響を及ぼす重要な操作であるため、詳細な手順を文書化する必要がある。例えば、回数（総回数、又は所定時間毎）、使用する器具、ほぐ
----	---

	し・掻き混ぜ操作（例えば、上・下部を反転させる。大きな塊が確認された場合は塊をほぐす。被乾燥物をトレイ中央部に集めて全体を混ぜる等）等の記載が考えられる。
--	---