

(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：打錠工程

平成 28 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 打錠工程とは	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	5
2.2 検体採取	6
2.3 打錠工程の評価	6
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.....	11
4. Q&A	11

1. 打錠工程とは

打錠工程とは、打錠機を使用し、臼に充填された粉粒体を上杵・下杵により圧縮形成する操作で、打錠に供する粉粒体等の製法等により、直接粉末圧縮法または顆粒（湿式、乾式）圧縮法等の区分がある。本実施例においては、顆粒を用いた高速のロータリー式の二段圧縮タイプの打錠機を対象とする。

1.1 変動要因

打錠工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、性状、質量、含量、製剤均一性、崩壊性、溶出性、硬度、摩損度等があり、これら品質特性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変動要因
原材料 (打錠用顆粒)	安息角、かさ密度、粒度分布、主薬の混合均一性等
設備仕様	供給フィーダー、質量自動制御装置、杵・臼（表面コート、形状等）等 打錠後の付帯設備としては、錠剤粉取機、金属検知器等
操作条件	打錠機回転数（打錠速度）、供給フィーダー（回転数・回転方向 ^{注1)} 、供給速度（量） ^{注2)} 、予圧、本圧（打錠圧）、顆粒充填深さ（分量）、質量自動制御装置の条件等 ^{注3)}

注1) 攪拌タイプの場合、注2) オープンタイプの場合、注3) 質量自動制御装置が装備されている場合

- ・ 打錠障害としては、キャッピング、スティッキング、ラミネーション、バインディング、ピッキング等があり、打錠条件を適切に設定することにより、その発生を抑えることができる場合がある。しかし、打錠機は、非常にシンプルな機構であるため、打錠条件の最適化での抑制は困難であり、原材料である打錠用顆粒の品質特性を変更することが必要となる場合もある。

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
打錠機回転数 (打錠速度)	打錠機の回転数が速いと圧縮時間が短くなり、キャッピングやラミネーションの打錠障害が発生することがある。また、錠剤質量のばらつきの増大の原因となる場合もある。
原材料 (打錠用顆粒)	顆粒等の流動性が悪い場合、錠剤質量のばらつきの原因となる場合がある。
供給フィーダー（回転数・回転方向、供給速度（量））	供給フィーダーとしては、攪拌フィーダーとオープンフィーダーの2つのタイプがある。 攪拌フィーダー：供給フィーダーの回転数が速いと、滑沢

	<p>剤の過混合が発生し、崩壊及び溶出遅延が発生することがある。また、回転速度不足や回転方向（正転／逆転）により、質量ばらつきが大きくなることがある。</p> <p>オープンフィーダー：フィーダー内の打錠用顆粒の流れは打錠機の回転数に依存しており、流動性の悪い打錠用顆粒の場合、錠剤質量のばらつきを抑えるために打錠機回転数を低くすることが必要な場合がある。</p>
予圧圧縮厚み、本圧圧縮厚み	<p>予圧の目的は、打錠用顆粒を比較的低压で圧縮成型し、臼に充填された打錠用顆粒（含む顆粒間）の空気を逃がすものである。本圧（打錠圧）の目的は、錠剤に硬度等の物理的な強度を付与するものである。本圧が低いと、錠剤硬度が低く、摩損度が高くなる可能性があり、後の工程でのハンドリングに支障をきたすことがある。打錠圧が高いと錠剤硬度が高くなり、崩壊遅延、溶出遅延の原因になることがある。また、キャッピングやラミネーション等の打錠障害が発生することもあるが、予圧と本圧（打錠圧）のバランスを最適化することにより打錠障害が回避できる場合がある。</p>
杵（形状）	<p>杵の形状には、複数の形状（糖衣 R、普通 R、二段 R、隅角平面、異型等）があり、錠剤硬度や摩損度に影響を与える場合がある。また、コーティング錠用の素錠に関しては、杵形状がコーティング性に強い影響を及ぼす場合がある。</p>
杵・臼（コーティング）	<p>スティッキング等を抑制するため、杵・臼の表面には、金属コーティングが施されている。スティッキングが強い錠剤には、特殊な金属コーティングがされた杵・臼が使用される場合がある。</p>
顆粒充填深さ（分量）	<p>浅すぎたり深すぎたりすると、錠剤の質量変動や含量の均一性に影響することがある。</p>
質量自動制御条件 ^{注1)}	<p>本圧の連続的なモニタリングより、錠剤の質量を自動的に制御するシステムであり、錠剤の質量偏差の程度に大きな影響を及ぼす。そのため、打錠圧と錠剤質量の関係を把握の上、錠剤品質を評価しながら適切に設定する必要がある。</p>

注1) 質量自動制御装置が装備されている場合

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) 打錠機の選定

打錠機には、多段式、有核錠、減圧、外部滑沢剤添加等、種々のタイプのもものが開発されている。また、基本的な機構としては、ロータリー式（二段圧縮型）打錠機が主流となっているが、極少量の生産には単発式打錠機が選定される場合がある。打錠機の制御（打錠生産）にあたっては、打錠機本体のみを使用し、目標質量範囲の制御を、作業者が適宜行う場合（マニュアル操作）と、打錠機に質量自動制御装置を装備して、打錠工程を自動制御する場合がある。また、質量自動制御装置は、質量設定範囲外の錠剤に対して、系外に自動排除する機能を持っている場合が多い。さらに、打錠圧による錠剤質量制御だけでなく、一定間隔（時間）で錠剤を自動サンプリングして、錠剤特性（平均質量、錠径、錠厚、硬度）を測定し、メインの質量制御に対してフィードバックできる機能を装備している場合もある。

さらに、打錠用粉粒体の自動供給装置、錠剤粉取機、金属検知器等、多くの付帯設備が開発されている。

最新式の打錠機には、上記の様な多くの制御装置が設置されている場合が多い。これらの制御装置は、リスクに応じた適格性評価を実施する必要がある。

2) 打錠用顆粒の特性

打錠そのものは非常に単純な機構であるため、打錠条件の最適化のみで打錠障害等を回避することが困難な場合がある。そのため、打錠用顆粒が錠剤品質（性状、硬度、質量変動等）へ与える影響を十分検討し、打錠用顆粒の特性（例：粒度分布、高密度、含水率等）を評価し、適切な管理値を設定することが必要となる場合がある。

3) 打錠工程の影響評価

本圧、予圧、打錠機回転数、供給フィーダの種類（攪拌フィーダー：回転数（回転方向）等）、どの製造条件がどの錠剤品質（製剤均一性、溶出性、崩壊性等）に影響するか十分把握する必要がある。

4) 製造条件等

打錠工程で設定すべき製造条件としては、以下の項目が考えられる。

(1) 打錠機回転数

回転数が臼への充填性や加圧時間に影響するため、錠剤質量、硬度、製剤均一性へ影響する場合がある。そのため、回転数及び打錠圧と錠剤品質の関係を確認して、打錠機回転数を設定することとなる。

(2) 供給フィーダー回転数・回転方向、供給速度

攪拌フィーダーを用いる場合、目的とする品質の錠剤を得るために供給フィーダーの回転数と回転方向を適切に設定する。

(3) 予圧（圧縮厚み）、本圧（圧縮厚み）、

目的とする品質の錠剤を得るために種々の予圧と本圧での検討を行い、最適な予圧・本圧の組み合わせのみならず、許容予圧・本圧範囲を確認することが望ましい。

2.2 検体採取

1) 検体採取のタイミング

打錠の初期、中期（製造数量が多い場合：数時間毎）、後期を通じ、時系列的検体採取を行う。また、工業化研究、PQ等の知見により適宜増加する場合がある。

2) 検体採取箇所

打錠装置の錠剤排出口等で採取する。

3) 検体採取器

カップ等の受器が使用される場合が多い。

4) 検体採取量

測定する評価項目を考慮し、適切な検体量を採取する。なお、性状に関しては、杵の総本数以上の錠数を連続的に採取し、全量の錠剤性状を確認することが必要である。

2.3 打錠工程の評価

1) 評価項目、評価基準

以下に評価項目となり得る項目を列挙しているが、幾つかの項目は参考項目とする場合もある。また、採取のタイミングで必ずしもすべての評価項目を実施する必要はなく、経時的な変動の可能性等を考慮して評価項目を設定することでよい。

評価項目	評価基準 ^{注1)}
性状	打錠障害による性状不良を認めない ^{注2)}
質量	設定された規格の範囲内
錠厚（厚み）	設定された規格の範囲内
直径	設定された規格の範囲内
硬度 ^{注3)}	設定された規格の範囲内
摩損度	設定された規格の範囲内
含量	承認申請書に規定の基準値内
含量の均一性	設定された規格の範囲内。 ^{注4)}
質量偏差試験	日局製剤均一性試験法に適合する。
崩壊性	日局崩壊試験法に適合する。
溶出性	承認申請書に規定の基準値内

注1) 申請規格に設定されている場合は、申請規格を満たすこと。

注2) 例えば JIS9015 に従った抜き取り検査（AQL 検査）等

注 3) 応力緩和により、打錠直後の硬度と打錠後、少し時間を置いた後の錠剤硬度に差がある場合がある。また、錠剤の硬度は、測定方式や測定機種により大きく異なる場合もあるので技術移転時に注意が必要である。

注 4)

含量の均一性については、以下の例を参考に実施する。

例 1)

実施方法： 定量法に従い、各検体採取のタイミング毎に含量を測定する。得られた測定値については、統計処理を実施する。

判断基準： 各検体採取のタイミングにおいて、含量が下記の基準に適合する。（下記は例示であり、すべてを判断基準にする意図ではない。）

- ・ 各検体採取のタイミング毎の含量が承認規格を満たす。
- ・ 各検体採取のタイミング毎の含量について統計計算を行う時、含量の平均 $\pm 3 \times$ 標準偏差が、含量の承認規格の範囲内である。

例 2)

実施方法： 各検体採取のタイミング毎に、1錠毎の含量を測定する。得られた測定値については、下記の評価または統計処理を実施する。

判断基準： 各検体採取のタイミングにおいて、含量が下記の基準に適合する。（下記は例示であり、すべてを判断基準にする意図ではない。）

- ・ 各検体採取のタイミング毎に評価するとき、日局製剤均一性試験・含量均一性試験に適合する。
- ・ 採取した検体すべてについての1錠ごとの含量の平均 $\pm 3 \times$ 標準偏差が表示量の $\pm 15\%$ 以内である（初期、中期、後期各10錠採取）。

例 3)

実施方法： 各検体採取のタイミング毎に、1錠毎の質量を測定する。別途、定量法に従い、各検体採取のタイミング毎に含量を測定する。その含量から1錠毎の含量を推定する。

判断基準： 各検体採取のタイミング毎に評価するとき、下記の基準に適合する。（下記は例示であり、すべてを判断基準にする意図ではない。）

- ・ 一錠毎の推定含量の平均 $\pm 3 \times$ 標準偏差が、表示量の $\pm 15\%$ 以内である。

2) 参考項目

錠厚、キャッピングの有無、収量・収率等が参考項目として考えられる。

3 モデル事例

3.1 製造条件等の設定の経緯

本実施例においては湿式造粒法による打錠用顆粒を用いた打錠工程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。

製剤均一性試験は質量偏差試験を適用する。

- ・ 本製品の打錠においては攪拌供給フィーダーを用い、質量自動制御装置による打錠制御を行う。
- ・ 打錠用顆粒の混合均一性はそれまでの工程（前工程）で保証されている。

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

- ・ 錠剤質量のバラツキを抑えるためには、攪拌供給フィーダーの回転速度を高める必要がある。一方、攪拌供給フィーダーの回転速度を高めると錠剤の硬度と溶出性の低下傾向が確認された。
- ・ 打錠用顆粒の流動性を確認し、設定した打錠条件（回転数、予圧、本厚及び充てん深さ）での錠剤質量のバラツキは設定規格範囲内であり問題はなかった。
- ・ 本圧と予圧のバランスが悪いとキャッピングの傾向が確認された。
- ・ 溶出性、崩壊性、含量均一性、硬度及び摩損度を測定し、打錠圧（平均）との関係性を評価して、目標とする打錠圧（範囲）を選択した。
- ・ 想定される打錠圧の上限で錠剤を製造し、溶出性・溶出プロファイル、崩壊性及び経時的な含量低下がないことが確認されている。
- ・ 滑沢剤混合時間が長いと硬度が高くなり、溶出性の低下が認められた。
- ・ 設定した条件で、スティッキングの打錠障害が認められた。打錠圧を高めるとスティッキングが解消したが、溶出性の低下傾向も招いた。そのため、打錠圧でのコントロールではなく、窒化クロムコーティング（離型性、耐摩耗性・耐食性・潤滑性に優れている）された杵・臼を採用することによりスティッキングを防ぐことができた。

3) 品質リスクの低減

リスクの項目	低減方法
錠剤質量のバラツキ	攪拌フィーダーの回転数を通常より、高く設定した。
錠剤の硬度と溶出性の低下傾向	攪拌フィーダー内での滑沢剤の過混合が確認されたため、前工程である混合工程での滑沢剤混合時間を短くした。
スティッキング	窒化クロムコーティングされた杵・臼を採用した。
キャッピング	本圧と予圧のバランスの最適化を行った。

4) 性能適格性評価 (PQ)

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する項目もある。

実機を用いて、チャレンジテストを実施し、各打錠条件で質量及びその偏差、硬度、錠厚（厚み）、摩損度、崩壊性及び溶出性の評価を行った。

(1) 打錠機の回転数

計画：打錠機の回転数を 30rpm、40rpm 及び 50rpm で製造を行った。

結果：30rpm、40rpm では問題なかったが、50rpm では、錠剤硬度が若干低くなった。しかし、製造能力の確保のため、50rpm に固定し、錠剤硬度は、本圧の調整で対応することとした。

その他の条件：

攪拌供給フィーダーの攪拌回転数：40rpm

打錠圧：予圧圧縮厚み）：3.00mm、本圧圧縮厚み：2.00mm

充てん深さ：1錠あたり 150 mgになるように設定、5.80 mm（目安）

(2) 攪拌供給フィーダーの回転数

計画：攪拌供給フィーダーの回転数（正転）は、工業化研究の結果から 40rpm、50rpm、60rpm の3水準とした。

結果：攪拌供給フィーダーの回転数が 40rpm の場合、基準内であったが、錠剤質量の若干バラツキが見られた。50rpm 及び 60rpm の場合は、良好な結果が得られた。

その他の条件：

打錠機の回転数：50rpm

打錠圧：予圧圧縮厚み 3.00mm、本圧圧縮厚み 2.00mm)

充てん深さ：1錠あたり 150 mgになるように設定、5.80 mm（目安）

(3) 打錠圧の検討

計画：打錠機の回転数を 50rpm に設定すると錠剤硬度がやや低くなり、若干のキャッピング傾向が確認されたため、以下の通り、打錠圧の検討を行った。

		本圧圧縮厚み ^{注1}			
		2.10 mm 800kg	2.00 mm 1000kg	1.90 mm 1200kg	1.80 mm 1400kg
予圧圧縮 厚み ^{注1}	3.20 mm 100kg	硬度不足	問題なし	問題なし	問題なし
	3.00 mm 300kg	硬度不足	問題なし	問題なし	問題なし
	2.80 mm 500kg	硬度不足 キャッピング発生	問題なし	問題なし	硬度上限 キャッピング発生 崩壊遅延

注1) 圧力計が装備されている場合、下段は相当する圧力。

結果：表に「問題なし」と記載した条件においては、錠剤硬度も十分であり、キャッピング現象は全く確認されなかった。杵への負担を軽減するため、打錠条件は予圧圧縮厚み 3.00mm、本圧圧縮厚み 2.00mm とした。

その他の条件：

打錠機の回転数：50rpm

攪拌供給フィーダーの攪拌回転数：50rpm

充てん深さ：1錠あたり 150 mgになるように設定、5.80 mm（目安）

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件上記検討の結果、ロータリー型打錠機（質量自動制御装置付き）の設定条件を以下の通りとした。

【打錠機設定条件】

杵：7.0mm、二段 R 面

打錠機：杵 50 立て

打錠機回転数： 50rpm

フィーダー： 種類：攪拌

回転方向：正転

回転数：50rpm

充填深さ： 1錠あたり 150 mgになるように設定、5.80mm（初期設定目安）

予圧圧縮厚み：3.00mm

本圧圧縮厚み：2.00mm （初期設定目安）

3.2 プロセスバリデーシヨンの検証方法

3.1 で示したモデル事例に対するプロセスバリデーシヨンの検証法を以下に示す。
 理解を容易にするため、具体的な方法や数値などを記載してプロセスバリデーシヨンの
 検証方法を紹介しているが、あくまで一例であって、普遍性のある方法や数値などを示
 したものでないことに注意されたい。

1) 検体採取

経時的な変動を評価するため、打錠の初期、中期、後期から所定量を採取する。

2) 評価項目・評価基準

目標とする錠剤品質として、以下の評価項目及び評価基準を設定した。

性状：基準値に適合。

質量：基準値に適合

含量：申請規格に適合

製剤均一性：日局質量偏差試験法に適合

崩壊性：基準値に適合

溶出性：基準値に適合

錠厚：基準値に適合

硬度：基準値に適合

摩損度：基準値に適合

含量のバラツキ：初期、中期、後期の合計 30 錠について、1 錠あたりの含量の平均±
 3s が表示量の±15%以下。

3) 参考項目

収量・収率

4. Q&A

Q1	製品の規格に質量偏差試験が設定されている場合においても、打錠工程のバリデーシヨンにおいて含量の均一性の評価が必要か。
A1	場合においても、打錠工程のバリデーシヨンにおいて有効成分について適切な方法で定量し含量均一性を評価することが望ましい。

Q2	自動質量制御装置を用いた打錠機を使用しているが、当該装置の性能についてもクオリフィケーション必要か。
A2	必要である。装置の性能に応じてその機能（質量管理、自動排除、停止）を評価する必要がある。

Q3	金属検知器を付けている場合、当該装置の性能についてもクオリフィケーション
----	--------------------------------------

	ンが必要か。
A3	必要である。目的とした金属、大きさのサンプルを作成し、目的とした精度の排除機能を有することを確認する必要がある。

Q4	質量自動制御装置がない打錠機の場合、バリデーションでどのような管理が必要か。
A4	<p>予め設定した条件で打錠し、適当な間隔（質量自動制御装置がある場合より一般的に短い）で錠剤を採取して、錠剤特性（錠剤質量、厚み、硬度、崩壊性、溶出性等）が目標管理値内であることを確認するとともに、必要に応じて錠剤質量と厚みを微調整する。</p> <p>錠剤質量が逸脱した場合は、測定間隔を短くするなどの対応が必要になる。一方、錠剤特性が逸脱した場合は、条件の再設定が必要になる。</p>

Q5	生薬製剤や作用が緩和なビタミン剤のように含量規格幅が広いもの又は安定性を考慮して増し仕込みを行う製剤で、製造時に含量が100%以上になるように仕込まれている場合、例えば含量規格が90~120%と言ったような場合は、Mを表示量(100%)とすると製剤均一性試験の不適合（M-Xが大きくなる）となる可能性がある。このような場合、どのように考えればよいか。
A5	変数として製造時の目標含量（T）を用いて評価することが可能である（規格幅の中心値）。このような便法は、確実な治療効果を期待する薬物にあっては安定性だけを考慮して安易に増し仕込みを行うべきではない。