

# バリデーシヨンの考え方と実施例

## 【実施例編（付属書）】

### 一連の製造工程

平成 28 年 5 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. はじめに.....	3
1.1 基本的な考え方.....	3
1.2 本資料の位置付け.....	3
2. 評価項目の選定.....	3
2.1 選定の考え方.....	4
2.2 参考項目 .....	4
3. 評価項目の設定例.....	4
3.1 素錠 .....	4
3.2 フィルムコーティング錠.....	6
4. 参考情報.....	8
4.1 評価項目の選定の事例.....	9
4.2 評価のタイミング.....	9
4.3 製造条件の検討水準（範囲） .....	9

1. はじめに

1.1 基本的な考え方

バリデーションは工程毎に検証されるが、それらの検証にあたって、各工程を個別にバリデートするとの観点のみからではなく、最終製品の品質が確実に担保できるようにするために、各工程でのアウトプットに対して何が必要（＝評価項目・基準）なのか、必要な評価項目・基準を確実にアウトプットに付与できる能力が製造工程に造り込まれているかを検証する必要がある。この事を十分に理解することにより品質リスクに応じたバリデーションを実施できるものとする。

バリデーションの実施にあたっては、①バリデーション計画書を確定する前に、関係者での十分な討議が完了していること②品質リスクに基づいたバリデーションが計画されていることが重要である。

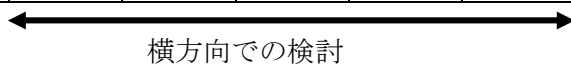
1.2 本資料の位置付け

バリデーションの考え方と実施例：実施例編（総論）で説明している通り、各製造工程に対する実施例編（付属書）は、各工程でのバリデーション実施例について示しており、表1の縦方向での記載内容となっている。本資料では、評価項目に着目して、評価項目をどの工程で評価すべきかを横方向からの検討を加えることにより、一連の製造工程において、品質リスクに応じたバリデーションを、より適切かつ効率的に実施できるようにするための参考資料として作成した。そのため、必ずしも本資料に記載している事項の実施を求めるものではない。

また、以降の章で、評価項目の選定、評価の実施時期、検討水準等に対する事例を記載しているが、理解を促すための事例であり、普遍性のあるものではない。製造業者が工業化研究、性能適格性評価（PQ）、類似製品に対する過去の実績等に基づいた品質リスクに応じて適切に設定すべきものである。

表1 工程と評価項目のマトリックス表

	工程1	工程2	工程3	工程4	工程5
評価項目 1	C	—	—	B	A
評価項目 2	B	A	—	—	—
評価項目 3	—	—	—	B	A
評価項目 4	—	—	—	—	A
評価項目 5	—	—	A	—	—



A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、  
C：評価項目として設定することは少ない、—：通常、設定しない

2. 評価項目の選定

適切なバリデーションの実施のためには、製造条件等を適切に設定するだけでは不十分であり、評価項目の選定と評価項目に対する基準の設定を適切に行うことが必要である。一連の製造工程を対象として、適切かつ効率的に評価項目を選定するための1つの手法を以下に示す。

## 2.1 選定の考え方

評価項目の設定に対する考え方をステップ毎に記載するが、必ずしも、各ステップを踏むことを求めているのではない。バリデーション委員会等で評価項目の選定・確認・承認等を総括的に行うことも可能である。また、以下の 1) ～3) の文中に決定・確認等の文言が記載されているが、決定・確認等の記録を残すことを必ずしも求めているものではない。

### 1) 選定ステップ

工業化研究、性能適格性評価（PQ）での評価結果や類似製品に対する過去の実績等を考慮し、製造工程毎に何を評価項目として選定するかを素案を決定する。

### 2) マトリックス化ステップ

製造工程と評価項目素案のマトリックス表を作成し、鳥瞰的な観点から、品質リスクや効率性等に応じて、各製造工程での評価項目の調整（追加・削除）を行う。

注：マトリックス表は品質リスクに応じたバリデーションとバリデーションの効率化が期待できる 1 つのツールであるが、必ずしもマトリックス表の作成を求めているものではない。

### 3) 検証ステップ

品質保証部門等の者が作成したマトリックス表やバリデーション計画書案等を確認し、当該バリデーション担当者に対して設定した評価項目の選定根拠（含む、評価基準、製造条件等の設定根拠）を確認することは有効な手法である。当該バリデーション担当者は、何故、その項目を評価項目としたかを明解に回答（含む、評価基準、製造条件等の設定根拠）でき、その根拠資料を速やかに提示できることが期待される。

## 2.2 参考項目

評価項目のみならず、参考項目に対しても 2.1 に基づいて選定を行うことが望ましい。

## 3. 評価項目の設定例

一連の製造工程に対する具体的な事例として、素錠、コーティング錠を対象として評価項目の設定例及びその考え方を以下に示す。

### 3.1 素錠

#### 1) 前提条件

最終剤形：素錠

製造工程：攪拌造粒工程、棚式乾燥工程、整粒工程、混合工程、打錠工程

原薬含有率：高い。製剤均一性試験として質量偏差試験を適用。

原薬安定性：高温や高湿度下で僅かに分解する。

2) マトリックス表 (表 2)

	攪拌造粒 工程	棚式乾燥 工程	整粒工程	混合工程	打錠工程
性状	A	C	—	C	A
乾燥減量等	—	A	—	C	—
粒度分布	—	—	A	B	—
かさ密度	—	—	B	B	—
安息角等	—	—	B	B	—
混合均一性	C <sup>注</sup>	—	—	A	—
溶出試験／崩壊試験	—	—	—	—	A
純度試験	B	B	—	—	—
含量の均一性	C	—	—	—	A
質量偏差試験	—	—	—	—	A
錠剤の質量・摩損度・ 硬度等	—	—	—	—	A
定量	C	B	C	C	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、

C：評価項目として設定することは少ない、—：通常、設定しない

注：造粒前の予備混合ステップ

3) 補足説明

(1) 性状

攪拌造粒工程は造粒品にすること、打錠工程は錠剤に製することが目的であるため、攪拌造粒工程及び打錠工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、工程の状態を判断する必要がある場合に設定する。

(2) 乾燥減量等

製造に使用した水等の溶媒の除去が適切に行われたかを確認するため、棚式乾燥工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、対象品に吸湿性等が無い限り設定する必要性は無い。

(3) 粒度分布

求めた粒度に整えられたかを確認するため、整粒工程に設定する場合が多い。混合操作により粒度分布等に変化があり、その変化が打錠工程に影響する可能性がある場合は混合工程でも設定することがある。

(4) かさ密度

打錠性等に影響がないかを確認するため、必要に応じて整粒工程や混合工程に設定する。

(5) 安息角等

粉体の流動性を評価するため、混合工程に設定する場合がある。整粒工程に設定してもよいが、滑沢剤等の添加や混合作用により安息角等が変化する可能性がある。

(6) 混合均一性

混合工程は、均一性を確保することが目的であるため、混合工程に設定する場合が多い。製剤均一性

## 一連の製造工程

試験として質量偏差試験が適用できる程度 of 原薬含有率であるため、攪拌造粒工程（造粒前の予備混合ステップ）に設定する必要性は低い。

### (7) 溶出試験／崩壊試験

製剤の溶出性を確認するために、溶出性が決定される打錠工程に設定するが多い。一般用医薬品の場合、崩壊試験を設定するが多い。

### (8) 純度試験

本事例では、原薬が高温・高湿度下でも僅かに分解する程度であることから攪拌造粒工程、棚式乾燥工程に設定するがある。

### (9) 含量の均一性

含量の均一性とは、日局含量均一性試験により評価、判定するのではなく、自主的に設定した規格に基づき含量の均一性を統計処理等により評価することを意味する。打錠工程に設定する。なお、含量が非常に低い場合、攪拌造粒工程にも設定するがある。

### (10) 質量偏差試験

有効成分濃度が均一であるという仮定のもとに個々の製剤の質量から有効成分含量の推定値を求めるものであり、打錠工程に設定するが多い。

### (11) 錠剤質量・摩損度・硬度等

錠剤として要求される特性を持っているかを確認するために、打錠工程に設定するが多い。

### (12) 定量

錠剤中の原薬の含量を確認するために、打錠工程に設定するが多い。原薬が分解する可能性がある場合など、必要に応じて棚式乾燥工程に設定する。

## 3.2 フィルムコーティング錠

### 1) 前提条件

最終剤形：フィルムコーティング錠

製造工程：流動層造粒乾燥工程、整粒工程、混合工程、打錠工程、コーティング工程

原薬含有率：低い。製剤均一性試験として含量均一性試験の選択が必要。

原薬安定性：熱・湿度に対して極めて安定。

2) マトリックス表 (表 3)

	流動層 造粒乾燥 工程	整粒工程	混合工程	打錠工程	コーティング 工程
性状	A	—	—	A	A
乾燥減量等	A	—	—	—	A
粒度分布	B	A	B	—	—
かさ密度	B	B	B	—	—
安息角等	C	B	B	—	—
混合均一性	B <sup>注</sup>	—	A	—	—
溶出試験／崩壊試験	—	—	—	B	A
純度試験	C	—	—	—	C
含量の均一性	B	—	—	A	—
含量均一性試験	—	—	—	A	A
質量偏差試験	—	—	—	—	B
錠剤の質量・摩損度・ 硬度等	—	—	—	A	A (質量の み)
定量	B	C	C	B	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、

C：評価項目として設定することは少ない、—：通常、設定しない

注：造粒前の予備混合ステップ

3) 補足説明

(1) 性状

流動層造粒乾燥工程は造粒品に製すること、打錠工程は錠剤に製すること、コーティング工程はコーティングを施すことが目的であるため、流動層造粒乾燥工程、打錠工程及びコーティング工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、性状により工程の状態を判断することが必要な場合に設定する。

(2) 乾燥減量等

製造に使用した水等の溶媒の除去が適切に行われたかを確認するため、流動層造粒乾燥工程及びコーティング工程に設定する場合が多い。それ以外の工程では、対象品に吸湿性が無い限り設定する必要性は無い。

(3) 粒度分布

求めた粒度に整えられたかを確認するため、整粒工程に設定する場合が多い。整粒工程に設定されている場合は、流動層造粒乾燥工程へは必要に応じて設定する。混合操作により粒度分布等に変化があり、その変化が打錠工程に影響する可能性がある場合は混合工程にも設定する。

(4) かさ密度

打錠性に影響がないかを確認するため、必要に応じて流動層造粒乾燥工程、整粒工程、混合工程に設

## 一連の製造工程

定する。

### (5) 安息角等

粉体の流動性を評価するため、混合工程に設定する場合がある。整粒工程に設定してもよいが、滑沢剤等の添加や混合作用により安息角等が変化する可能性がある。

### (6) 混合均一性

混合工程は、均一性を確保することが目的であるため、混合工程に設定する場合が多い。製剤均一性試験として含量均一性試験を適用する原薬含有率であるため、流動層造粒乾燥工程（造粒前の予備混合ステップ）に設定する場合がある。

### (7) 溶出試験／崩壊試験

製剤の溶出性を確認するため、溶出性が最終的に決定されるコーティング工程に設定する場合が多い。打錠工程は、必要に応じて溶出試験を設定するか、崩壊試験を適用する。また、一般用医薬品の場合、崩壊試験を設定する場合が多い。

### (8) 純度試験

本事例では、原薬が熱・湿度に非常に安定であるため、評価項目としての設定は不要であるが、念のため、流動層造粒乾燥工程やコーティング工程に設定するような考え方もある。

### (9) 含量の均一性

含量の均一性とは、日局含量均一性試験により評価、判定するのではなく、自主的に設定した規格に基づき含量の均一性を統計処理等により評価することを意味する。打錠工程に設定する。必要と判断すれば、流動層造粒工程にも設定する。

### (10) 含量均一性試験

打錠工程やコーティング工程に設定する場合が多い。

### (11) 質量偏差試験

コーティング工程に設定する場合がある。

### (12) 錠剤質量・摩損度・硬度等

錠剤として要求される特性を持っているかを確認するために、打錠工程に設定する場合が多い。皮膜形成の確認のため、コーティング工程で質量のみを設定することも多い。

### (13) 定量

錠剤中の原薬の含量を確認するために、コーティング工程に設定する場合が多い。

## 4. 参考情報

改正バリデーション基準により、製造業者等は、バリデーションの対象や実施方法を品質リスクに応じて選択できるようになった。製造業者等は、求めに応じて、何故、その項目をバリデーションの対象としたのか、何故、その方法を選択したのか等の理由・根拠等を文書や記録等で説明できる必要がある。

例えば、3.1 素錠のマトリックス表で攪拌造粒工程の評価項目となっている混合均一性（造粒前の予備混合ステップ）及び含量の均一性は、評価項目として設定することが少ないとしているが、どのような場合、評価項目として選定するかどうかの判断基準例を参考として以下に示す。



#### 4.1 評価項目の選定の事例

以下の事例は、理解を促すための事例であり、普遍性のあるものではない。製造業者が製品毎の工業化研究、性能適格性評価（PQ）、類似製品に対する過去の実績等に基づいて適切に設定すべきものである。

工業化研究・PQ等からの情報		予備混合ステップの混合均一性	造粒品の含量の均一性
「予備混合ステップの混合均一性」の「造粒品の含量の均一性」に対するリスク	「造粒工程の含量の均一性」の「最終製品の含量均一性」に対するリスク		
低い	低い	—	—
低い	高い	—	A
高い	低い	B	C <sup>注1</sup>
高い	高い	B <sup>注2</sup>	A

A：評価項目とする場合が多い、B：評価項目として設定する場合がある、

C：評価項目として設定することは少ない、—：通常、設定しない

注1：「造粒工程の含量の均一性」の「最終製品の含量均一性」に対するリスクは低いが、前工程である「予備混合ステップの混合均一性」が「造粒品の含量の均一性」に与えるリスクが高いため、“—”では無くCとした。

注2：どちらの工程もリスクは高いが、製品により近い造粒工程で含量の均一性を評価し、その前工程ではBとする場合が多い。

#### 4.2 評価のタイミング

評価項目として選定された場合であっても、工業化研究や性能適格性評価（PQ）等での知識やスケールアップ効果の程度により、評価の時期を選定することも可能である。例えば、「造粒品の含量の均一性」に対するリスクが高い場合の「予備混合ステップの混合均一性」に対して、以下に示すような選択が可能と考えられる。

- ①工業化研究、PQの結果を踏まえ、PVで検証する。
- ②工業化研究の結果を踏まえ、PQを根拠とし、PVで検証しない。
- ③工業化研究を根拠としてPQ・PVで検証しない。

#### 4.3 製造条件の検討水準（範囲）

一般的にPVでは各製造条件を1水準に設定し、検証される場合が多いと考えられる。しかし、PQでは品質リスクに応じて複数水準で検証されている場合や工業化研究等の結果からPQを1水準で検証される場合もある。また、一般的に、製品標準書には製造条件の標準値と管理範囲（下限～上限）が記載されている場合が多い。標準値の妥当性は、PVで検証されPV報告書として文書化される。一方、管理範囲（下限～上限）の妥当性は、PQで検証される場合や工業化研究等で確認される場合があるが、何れの場合も、品質リスクに応じて妥当性を文書化する必要がある。