

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：流動層造粒乾燥工程

平成 28 年 5 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 流動層造粒乾燥工程とは.....	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	5
2.1 操作条件等	5
2.2 検体採取	7
2.3 工程の評価	8
3. モデル事例.....	9
3.1 製造条件等の設定の経緯.....	9
3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	11
4. Q&A	13

1. 流動層造粒乾燥工程とは

流動層造粒乾燥工程は、流動層中の粉体表面に結合液（液相）を噴霧し接触させることで生じる液体架橋により粉体粒子同士を結合させ、その液相が乾燥し液相中の結合剤が析出することで形成される固体架橋により、比較的ソフトな凝集物となり、更に凝集物同士が架橋による凝集を繰り返すことで粒子を成長させる造粒工程である。流動層造粒乾燥法としては、転動作用等を付与した種々の複合タイプの流動層造粒乾燥法が開発されているが、本実施例では、そのような複合タイプではない、造粒乾燥機能のみを有するシンプルな流動層造粒乾燥を対象としている。

流動層造粒乾燥法では粉体を流動しながら造粒を行うため、得られる粒子は、塑性変形し易い、かさ密度が比較的低い、粒度分布が比較的狭い等の特徴がある。そのため、打錠時の圧縮成型性が向上することにより硬度の高い錠剤を得ることができ、更に流動性にも優れ、主薬含量の均一性が高い錠剤を得ることができる場合が多い。

1.1 変動要因

流動層造粒乾燥工程のアウトプットと考えられる主要な品質は性状、水分、粒度分布、かさ密度等であり、これら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	粒子径、粒度分布、かさ密度、結合液に対する親和性（例えば、親水性）、組成 等
設備仕様	型式、大きさ、網目（目皿板）、コンテナ形状、バグフィルター、払落し機能（バグフィルター、缶体）の有無、モニタリング装置 等
操作条件	仕込量、給気風量、給気温度、給気湿度、原薬の添加方法、結合剤の添加方法（粉末、溶液）、結合液濃度、注液速度、スプレーエアー量、スプレーパターン、ノズル口径、ノズル数、ノズル高さ、ノズル設置位置、スプレー間隔、払落し間隔、途中乾燥の有無、複数ステップの造粒 等

1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要と思われる変更要因に関する技術的情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
粒子径	原薬は、溶解度等の特性により、吸収性の改善を目的として微粉碎されるケースがある。そのような場合、原薬がバグフィルターから抜けたり目詰まりが発生するなど、含量が低下する可能性があるため、例えば給気風量を調整し、それらを抑える製造条件を設定することが必要になる場合がある。
結合液に対する親和性（例えば、親水性）	原料、特に原薬の疎水性、親水性の違いにより、最適な造粒水分が異なり、造粒品のかさ密度や流動性に影響する。原料特性に応じた製造条件（適正な造粒水分）を把握することで、品質の変動を抑えることができる。
バグフィルター	粒子径の小さい原薬を用いる際には、原薬がバグフィルターから抜けて含量低下が起りやすいため、適正なメッシュサイズのバグフィルターを選定することが

	重要である。最近ではカートリッジフィルターを使用して、造粒時の原薬含量の低下を抑える場合もある。
仕込量	造粒品のかさ密度や流動性に大きく影響する変動要因である。仕込量が多いと自重効果により造粒品が圧密化し、かさ密度が高くなり、打錠時の成形性が悪くなる傾向がある。仕込量の適正な範囲を把握することで、変動を抑えることが可能である。
給気風量	粉末等の流動状態に強い影響を及ぼし、結果として造粒品のかさ密度や流動性にも影響を及ぼす。適切な流動状態を維持するために、造粒の進行と共に給気風量等を変化させることもある（後述の「複数ステップの造粒」）。
給気温度	吸熱特性や凝集性の高い原料を含む製品の造粒を行う場合や、造粒品の水分含量が多くなった場合には、流動層造粒乾燥機の内壁（缶体、コンテナ）に造粒品が付着しやすくなる。不必要に付着させると未造粒品増加や収率低下を招くため、付着を抑制できる造粒条件を目指す。吸熱特性や凝集性の高い原料をベースとした処方、高めの給気温度設定や、コンテナをジャケット等で加温する事により付着を防止できる場合がある。また、良好な流動状態を維持する目的で、造粒の進行と共に給気温度等を変化させる場合がある（後述の「複数ステップの造粒」）。
原薬の添加方法	造粒品の原薬の含量均一性の向上や溶出性を向上させるために、原薬を結合溶液に溶解、又は、懸濁させる方法もある。
結合剤の添加方法（粉末、溶液）	原薬や添加剤の特性によっては、非常に強い付着性による打錠障害や撥水性による溶出遅延など錠剤品質に影響するものがある。そのような場合、結合剤を粉末として添加するのではなく、水等の溶媒に結合剤を溶解することにより、打錠障害や溶出遅延を回避できる場合がある。なお、結合液にアルコール等の溶媒を添加すると原薬や添加剤の結合液に対する濡れ性が変わり、粒子同士の凝集力に影響を及ぼす結果、造粒品の特性（粒度分布、強度等）が大きく変化する場合もある。
注液速度	注液速度は造粒水分に影響し、その結果、造粒性（造粒の進み具合）に大きく影響する。造粒しやすい成分では、注液速度を下げ、造粒の進行を抑えることがある。また、造粒水分をコントロールするために、造粒途中で注液速度や給気風量等を変化させるケースもある（後述の「複数ステップの造粒」）。
スプレーエアーク量	気液比（「2.1 操作条件等」を参照）が造粒性に大きく影響する。そのためスプレーエアーク量と注液速度を適切に組み合わせ、気液比を適正範囲内に調節しながら、造粒性をコントロールすることが多い。
払落し間隔	造粒の進行に伴い、バグフィルターの目詰まりや水分含量の増加等による内壁への付着が起りやすくなる。バグフィルターや缶体に払落し装置（シェーカーやハンマー等）を備えた流動層造粒乾燥機では、払落し間隔を適切に設定することでこのような現象を抑制できる場合が多い。
複数ステップの造粒	造粒が進むと粒子成長とともに含有する水分によって流動状態が変わり、造粒初期と同じ造粒条件では適切な造粒が難しくなるケースがある。そこで、一定の注

	液量に達した時点で造粒条件（給気風量、注液速度等）を切り替えることにより適切な流動状態を維持することができる（複数ステップの造粒）。造粒条件の切り替えは2回以上行うことも可能であり、流動状態に応じて適宜設定する。
--	--

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。

なお、図1に示すように、流動層造粒乾燥機にはスプレーノズルの設置位置、内管の有無（図1のcを参照）等の違いによりいくつかのタイプがあり、中には造粒の他、粒子のコーティングに利用できるものもある。本項及び次項以降では、造粒を目的とし、一般的に医薬品の製造に汎用されているトップスプレータイプの流動層造粒乾燥機（図1のa）を対象としている。

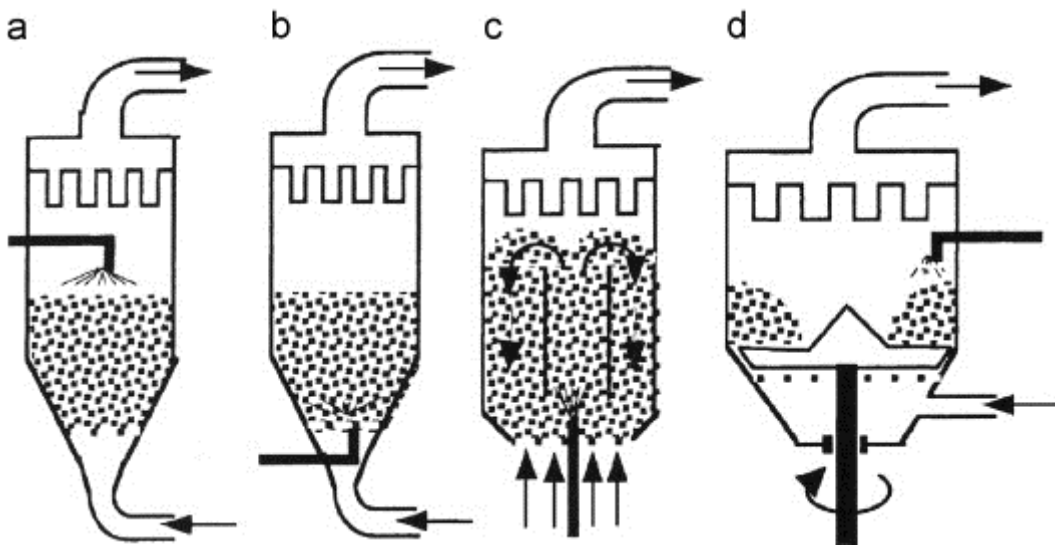


図1 流動層造粒乾燥機のタイプ

(Peter Dybdahl Hede ら, Chemical Engineering Science Volume 63, Issue 14, July 2008, Pages 3821–3842)

2.1 操作条件等

1) 流動層造粒乾燥機の選定

造粒する成分の粉末特性（粒子径、粒度分布、かさ密度）や仕込量を考慮し、流動層造粒乾燥機の型式、形状、大きさ等を選定する。また、流動層造粒乾燥機のパーツに関しても、例えば原薬等の粉末特性（粒子径、粒度分布、かさ密度）によっては、流動層造粒乾燥機の見皿板及びバグフィルターからの粉末の抜け（損失）が起こり得るため、適切な見皿板、バグフィルターを選定する必要がある。必要に応じ、バグフィルターシェーカーやハンマー等の払落とし装置の付帯も考慮する。

2) 添加剤の選定

添加剤は、局方等に物理化学的な規格が設定されているが、同じ添加剤であってもメーカーにより添加剤の粉末特性（粒子径、粒度分布、かさ密度、粘度等）が異なっている場合がある。更に、粉末特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ため、この点を考慮して選択する必要がある。

3) 投入順序、投入形態

原薬等の配合割合が非常に低い等の場合、含量均一性の確保のため、微量成分を賦形剤等で挟み込むような投入順序が必要となる場合もある。更に、微量成分を粉末等の状態で投入するのではなく、結合液に溶解／懸濁してスプレー（投入）する方法も考えられる。

4) 機器の大きさ、仕込量

流動層造粒乾燥は、スケールアップ効果が起きる可能性があり、機器が大きい程、得られる顆粒のかさ密度が高くなる傾向がある。また、機器の大きさが一定であっても、仕込量が多くなると、自重効果により得られる顆粒のかさ密度が高くなる傾向がある。仕込量は、コンテナ容量に対して **40～60%** 程度に設定される場合が多い。過剰及び過少仕込量は流動不良を招き、造粒そのものが困難となる場合もある。

5) 製造条件等

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) 給気風量

類似製品の実績から仕込み原料あたりの給気風量を算出するか、パイロットスケールにおける給気の風速 (m/s) から給気風量を算出する等、数式を用いて設定することができる。目視で流動状態を確認して給気風量を設定することも可能である。また、バグフィルターからの抜けや目詰まりが発生しないようフィルター差圧にも注目し、良好な流動状態を得るように給気風量を調整する。スケールアップ効果により、パイロットスケール時よりも水分含量が高めに推移し、流動不良が生じるような場合は、給気温度や注液速度とともに給気風量を変更することを考慮する。また、造粒の進行と共に、造粒物の圧密化や水分含量の増加により、造粒品の流動性が低下するため、給気風量を複数段階で増加させることが必要となる場合もある（複数ステップの造粒）。

(2) 給気温度

類似製品、或いはパイロットスケールの実績を基に設定する。スケールアップの影響でパイロットスケール時に比べ造粒品の水分含量が予測よりも高くなり、良好な流動状態が得られない場合は、給気風量や注液速度と合わせて給気温度の変更も考慮する。

(3) 注液速度及びスプレーエア一量

生産スケールにおける注液速度は、パイロットスケールにおける注液速度に、パイロットスケールと生産スケールの給気風量比率を乗じて設定する場合が多い。この場合においては、およその注液時間がパイロットスケールの場合と同等か、それ以上となるよう注液速度を調整するのが一般的である。スプレーエア一量は、気液比に着目し、類似製品の気液比を基に設定する場合が多い。ここで、気液比は次式で表される。

$$\text{気液比 (L/g)} = \text{スプレーエア一量 (L/min)} / \text{注液速度 (g/min)}$$

注液速度を変更する場合、例えば注液速度を上げる場合は造粒品の水分含量が高くなり、流動不良を招くため、給気風量、給気温度の変更を合わせて考慮する。また、この場合、気液比の変化にも注意が必要である。スプレーエア一量を変えずに注液速度を上げると、気液比が減少し造粒品が大きくなる傾向がある。

(4) 造粒条件の切り替えタイミング

流動状態維持のために複数ステップの造粒を行う場合、切り替えまでの注液量（切り替えタイミン

グ) はパイロットスケールの実績を基に設定するが、加えて実際の流動状態をよく観察して切り替えタイミングを判断することも重要である。例えば次ステップへの切り替えのタイミングを遅らせる場合は造粒品の流動状態、水分等を常に注視する必要がある。缶体への付着状態、流動性、粉末層の高さを的確に捉え、次ステップへ移行する。なお、切り替えの際は、スプレーを停止して、バグフィルターの払落しを行った後、工程を再開する。1ステップの造粒の場合でも、微粉(未造粒品)を減少させるために、造粒中に給気を止め、バグフィルターの払落しを行ったうえで工程を再開することも考慮する必要がある。

(5) スケールアップ

流動層造粒乾燥工程では、スケールが大きくなるほど造粒時の自重により造粒品が圧密化され重質化しやすくなるため、パイロットスケールにおける造粒品の製造スケール、製造条件、品質をよく理解したうえでスケールアップを行う。

2.2 検体採取

流動層造粒乾燥工程は、予備混合ステップと造粒ステップ(乾燥まで含む)に分割することができる。そのため、予備混合ステップと造粒ステップを個別に評価するのか、流動層造粒乾燥工程として造粒品のみを評価対象とするかを決定する。例えば、予備混合品の混合均一性が造粒品や最終製品の品質に強い影響を及ぼす等の場合は、予備混合ステップと造粒ステップを個別に評価することが望ましい場合がある。

1) 検体採取のタイミング

(1) 予備混合ステップ

予備混合操作終了後に検体を採取する。

(2) 造粒ステップ

造粒乾燥操作が終了すると、一般的に、バグフィルターや缶体等に付着した造粒品の払落しが行われる。その後、検体を採取するが、この払落としにより、検体採取の対象は、大量の造粒品の上に微粉が層状に覆った不均一なものとなるため、検体採取の箇所と目的を明確にすることが重要である。

2) 検体採取箇所

(1) 予備混合ステップ

流動層造粒乾燥機のコンテナから採取する。機器の形状や大きさを考慮して検体採取箇所を予め決定する(通常、複数の箇所から検体を採取する)。混合不良の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。

(2) 造粒ステップ

流動層造粒乾燥機のコンテナから採取する。機器の形状・大きさや払落しによる微粉等を考慮し、検体採取箇所を予め決定する(通常、複数の箇所から検体を採取する)。新規流動層造粒乾燥機の場合、性能適格性評価(PQ)等で検体採取箇所を決定し、文書化しておくのが効率的である。

流動層造粒乾燥工程に対する評価項目に関しては、どの項目を選定するかに加え、選定された評価項目と検体採取箇所との整合を考慮する必要がある。

3) 検体採取器

スパーテル、スコップ、槍式検体採取器等が使用される。

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。

2.3 工程の評価

予備混合品の混合均一性が造粒品や最終製品の品質に強い影響を及ぼす等の場合には、予備混合ステップと造粒ステップを個別に評価することが望ましい。

1) 予備混合ステップの評価

(1) 評価項目

予備混合ステップは造粒品の均質性の確保を目的に、予め原薬や添加剤を適切なレベルまで分散させる操作である。原薬含有率が低い製剤や特定の添加剤の分散状態が最終製剤の品質に影響を及ぼす可能性があるときは、性状及び混合均一性を評価項目として設定される場合がある。

(2) 評価基準

・性状

目視等で確認できる外観を設定する。

・混合均一性

予備混合品は、造粒ステップを経て造粒品となるため、通常の混合工程（打錠用粉末等の混合等）に求められる混合均一性まで必要となるケースは少ないと考えられる。

混合均一性を評価項目として設定する場合の評価基準例を参考として以下に示す。

① 所定量の試料の原薬含有率が理論値の±〇〇%以内であること。

② 所定量の試料の原薬含有率の「平均値±3σ」が表示量の±〇〇%以内であること。

注：所定量は、予備混合ステップの品質リスクに応じて適切に設定すればよく、必ずしも1錠相当量である必要性はない。

(3) 参考項目

製造業者が必要と判断した場合に設定する。

2) 造粒ステップの評価

(1) 評価項目

流動層造粒乾燥工程の目的は、粉末を造粒して乾燥することであるため、最終的に得られる造粒品については、少なくとも性状及び乾燥減量（又は水分等）を評価項目として設定する必要がある。

それ以外の項目に関しては、製造業者が適切に選定し、評価項目とする。評価項目と成り得る項目としては、性状、乾燥減量（又は水分）、粒度（粒度分布）、かさ密度、含量の均一性、定量等が考えられるが、項目間で相関性等がある場合、必要以上の項目を評価項目とすることは効率的ではない。

(2) 評価基準

・性状

目視等で確認できる外観を設定する。

・乾燥減量（又は水分）

安定性や次工程の要求特性（乾燥不足による不純物の生成・ハンドリング不良、乾燥過多による

打錠障害等)により適切に設定する。なお評価に際しては、採取した検体につき乾燥減量や平衡相対湿度にて測定することが多いが、**IR**水分計(赤外吸収を利用した水分計)等を付帯した流動層造粒乾燥機では同時的・連続的に評価することもできる。

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、乾燥過多が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。

・含量の均一性

必要に応じて含量の均一性を評価項目として選定する。一般的に、造粒品は、更に、整粒工程や打錠工程等を経て製品となるため、製品に求められる含量均一性まで必要となるケースは少ないと考えられる。

評価基準例を参考として以下に示す。

- ① 所定量の試料の原薬含有率が理論値の±〇〇%以内であること。
- ② 所定量の試料の原薬含有率の「平均値±3σ」が表示量の±〇〇%以内であること。

注1：所定量は、造粒ステップの品質リスクに応じて適切に設定すればよく、必ずしも1錠相当量である必要性はない。

注2：粒度別の薬物含量に大きなばらつきが確認されている場合は、薬物含量を粒度別に設定することが必要である。

(3) 参考項目

以下に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。

参考項目例：安息角等の粉体物性、純度試験、収量・収率、粒度別の薬物含量 等

3. モデル事例

流動性の悪い原薬を用いた製剤をモデルとして、その流動層乾燥造粒工程に関する検証方法事例を以下に示す。

3.1 製造条件等の設定の経緯

1) 処方

成分	1錠分の配合量	仕込量
原薬	20 mg	20 kg
賦形剤 A	60 mg	60 kg
賦形剤 B	5 mg	5 kg
結合剤	5 mg	5 kg
精製水	—	39.8kg

2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・原薬は、非常に流動性が悪く、水に対する濡れが悪かった。結合剤を水に溶解して結合液として添加することにより、原薬の粉体物性のマスキングが可能となり、造粒品全体の流動性と水に対する濡れ性が改善した。
- ・造粒時の水分を高くし過ぎると流動層造粒乾燥機の缶体への付着が増大し、収量の低下等が予想さ

れた。また、品質的には、造粒品が重質化し、溶出性が低下した。

- ・賦形剤 **A** は、流動性を考慮したグレードを用いると流動性が良くなった。
- ・原薬を賦形剤 **A** と賦形剤 **A** の間に仕込むと造粒初期の流動性が向上した。

3) 品質リスクの低減

開発時等に得られた情報に基づき、以下のような品質リスク低減策を採ることとした。

リスク項目	低減方法
原薬の粉体物性	結合剤を水に溶解し、結合液として添加することにより、原薬の粉体物性（濡れ性等）の改善を図った。
投入順序	賦形剤 A （半量）、賦形剤 B 、原薬、賦形剤 A （半量）の順とした。
流動性改善	2 ステップの造粒を採用し、水分を段階的にコントロールすることで、造粒ステップ全体を通して良好な流動状態を維持した。（ステップ 1 は、流動性を確保できる範囲で給気風量を下げ、造粒品の水分を高くし、造粒を進行させる段階とし、ステップ 2 は、造粒の進行にともなう流動性の低下を給気風量を上げることで抑えつつ、水分レベルを一定（ 1 ～ 2 ％）に保つことで、造粒の進行を維持・継続する段階とした。）
造粒性	結合液の注液速度とスプレーエア量の気液比を最適化することでも適正な造粒時の水分を確保し、良好な流動状態と円滑な粒子成長につなげた。

4) 性能適格性評価

品質リスク低減策を取り込んだうえで、各種製造パラメータについて条件検討を行った。以下に主要なパラメータの設定事例を示す。なお、工業化研究等での工程の理解度や工程の品質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。

(1) 給気風量

使用する流動層造粒乾燥機について安定的に給気風量がコントロールできる範囲を確認した結果、**15～40m³/min** であれば十分コントロールが可能であった。流動性を確認し、ステップ **1** の造粒では **20 m³/min**、ステップ **2** の造粒では **30 m³/min** を選択した。

(2) 造粒（ステップ **1**）

計画：給気風量を **20m³/min**、注液速度を **640g/min** としたうえで、気液比を **0.5L/g**、**1.0L/g**、**1.5L/g** の **3** 水準とした。

結果：気液比が **0.5L/g** では、造粒中の造粒品水分が高くなりすぎ、流動層造粒乾燥機の缶体に付着が認められた。**1.0L/g** と **1.5L/g** では適切な造粒品水分と流動性となった。この範囲では、気液比と水分との間に概ね直線性のあることが工業化研究等で把握できていることから気液比は **1.25L/g** とした。

(3) 造粒（ステップ **2**）

計画：ステップ **1** に対し、給気風量を **30m³/min**、注液速度を **800g/min** にそれぞれアップしたうえで、気液比を **0.5L/g**、**1.0L/g**、**1.5L/g** の **3** 水準とした。

結果：ステップ **1** に比べ給気風量が高くなり、全般的に良好な流動性が確保されたが、**0.5L/g** では、造粒品水分が高くなりすぎ、重質な造粒品になったため、打錠工程で硬度が出にくい

結果となった。

1.0L/g と 1.5L/g では適切な造粒品水分となり、良好な特性の造粒品が得られた。この範囲では、気液比と水分との間に概ね直線性のあることが工業化研究等により把握できていることから気液比は 1.25L/g を選択した。

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

性能適格性評価結果に基づき、以下の製造方法・条件を設定し、プロセスバリデーションを実施した。



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での検証方法事例を以下に示す。

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、流動層造粒乾燥工程は、その特性上、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比較的多いことから、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、一部複数の検証方法事例を提示している。

1) 結合液調製ステップ

本ステップは、水に容易に溶けることが知られている結合剤が、精製水に完全に溶解しているかを確認するために、下記の検証方法を設定した。

検証方法事例

検体採取 : 行わない。

評価方法 : 目視で溶解タンクを確認する。

評価基準 : 未溶解の結合剤の残渣が無いこと。

2) 予熱・予備混合ステップ

原薬含有率が低い場合等、最終製剤の含量均一性への影響が考えられる場合は、必要に応じ、混合均一性の検証を実施する。ここでは原薬の配合量が比較的多い処方モデル事例としているため [3.1 1] を参照)、本ステップでの検証は行わなかった。

3) 造粒ステップ

当該ステップでは、造粒品が流動層造粒機内で適切な水分を有し、良好な流動状態を示すことが必要である。造粒品の水分が高すぎると流動層造粒乾燥機の缶体に付着する。そこで参考項目（適否判定の対象外）として、水分が適切な範囲内で推移し、良好な流動状態が保たれていることをリアルタイムで確認すべく下記の検証方法を設定した。

(1) 検証方法事例 1

検体採取：造粒中は行わない。乾燥終了後、造粒品を採取する。

評価方法：造粒中、のぞき窓を通して目視で機器内の造粒品の流動状態を確認する。また、乾燥終了後、缶体及びコンテナへの造粒品の付着状態を目視で確認するとともに、水分センサー（平衡相対湿度測定装置、相対湿度計 等）で造粒品の水分を測定する。

評価の目安：造粒工程で適切な流動状態を維持していること。また、乾燥終了後、品質に支障がでるような缶体、コンテナへの付着を認めず、造粒品の水分が **1%～2%** であること。

(2) 検証方法事例 2

検体採取：造粒中の造粒品を検体採取ポートから予め定めていた時間毎に採取する。

評価方法：水分センサーで造粒品の水分を測定する。また、のぞき窓を通して目視で機器内の造粒品の流動状態を確認する。

評価の目安：造粒開始後、水分が **1%** を超えた時～流動層造粒終了まで、水分が **1%～2%** を維持していること。また、適切な流動状態を維持していること。

(3) 検証方法事例 3

検体採取：連続水分モニタリング計が設置されているため、行わない。

評価方法：流動層造粒乾燥機に付帯の連続水分モニタリング計で造粒中の造粒品の水分値を測定する。また、のぞき窓を通して目視で機器内の造粒品の流動状態を確認する。

評価の目安：造粒開始後、水分が **1%** を超えた時～流動層造粒終了まで、水分が **1%～2%** を維持していること。また、適切な流動状態を維持していること。

4) 乾燥ステップ

本ステップは、次工程以降で問題を生じない造粒品を確保することが目的であり、下記検証方法を設定した。

検証方法事例

検体採取：乾燥ステップ終了後、流動層造粒乾燥機のコンテナ **3** 箇所（表面、中間、下部）から検体を採取する。

評価方法：所定の方法で、性状、乾燥減量、粒度（粒度分布）、かさ密度、純度、定量の各試験を行う。

評価基準：下表を参照

参考項目：下表を参照

流動層造粒乾燥工程

検体採取箇所	性状	乾燥減量	粒度分布	かさ密度	純度試験	定量
表面 (微粉)	白色の粉末、又は、顆粒状物質	0.5%以下	—	—	A体：0.2% 以下、合計： 1.0%以下	参考 項目
中間・下部 (造粒物)	白色の顆粒状物質	0.5%以下	16号のふるい上 残が10%以下 100号のふるい 通過が60%以下	0.6～ 0.8g/mL	A体：0.2% 以下、合計： 1.0%以下	90～ 110%

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	凝集性が強く、塊を形成しやすい原薬の場合、どのように流動層造粒乾燥工程を実施すればよいか。
A1	粉砕機を用いた解砕等の前処理を行い、原薬の流動性を確保したうえで仕込むことが必要である。なお仕込み後は、再凝集しないようできるだけ速やかに給気し流動を開始すること。また、原薬と賦形剤を予め倍散にすることで凝集性を緩和できる場合がある。
Q2	流動層造粒乾燥工程の品質として含量の均一性の評価は必要か。
A2	混合工程が控えているので、必ずしも含量の均一性を評価することは必要ではないが、例えば主薬含有率が低く、製剤均一性試験として含量均一性試験が最終製剤に適用されるような製剤等の場合、本工程が当該試験結果に影響することがあるため、本工程において含量の均一性を予め評価する場合がある。
Q3	パイロットスケールと生産スケールの製造では、造粒品特性（粒度分布、かさ密度など）に差異が発生することがあるが、造粒品特性を合わせる必要はあるか。
A3	流動層造粒乾燥工程は、スケールが大きくなると重質化しやすく、錠剤品質に影響することを考慮して、生産スケールの造粒品特性の基準を別途設定するのが望ましい。必要であれば次工程以降での製造条件等を最適化し、目的とする最終製品を得られるようにすること。
Q4	同じ型式、同じ大きさの流動層造粒乾燥機を別室に追加設置する場合にプロセスバリデーションは必要であるか。
A4	一律に要否は決められないが、製剤開発時や現系列の流動層造粒機にて取得した知識、情報、製品の品質特性、製造条件などを考慮し品質への影響を評価したうえで、プロセスバリデーションの必要性を判断すべきである。なお、この考え方は他の工程にも共通のものである。