

# 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：攪拌造粒工程

平成 28 年 5 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 攪拌造粒とは.....	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.....	5
2.3 工程の評価.....	6
3. モデル事例.....	7
3.1 製造条件等の設定の経緯.....	7
3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	8
4. Q&A.....	9

### 1. 攪拌造粒とは

攪拌造粒は、回転する造粒羽根等によって攪拌された粉粒体に結合剤を加えて練り込み、圧密化された塊状の粒子を製する方法である。強力なせん断、圧密作用により結合剤を粉粒体中に分散することができるため、難溶性で付着・凝集性の強い粉粒体の造粒等に適しているとされている。

通常、造粒ステップの前に予備混合ステップが行われる。微量含量製剤の場合、混合操作が重要な操作条件となる場合がある。攪拌造粒では、粗大造粒品も生成されるため、通常、乾燥、整粒等のステップが必要となる。また、必要に応じて、乾燥前に湿式整粒が行われる場合がある。

攪拌造粒により得られる粒子は、流動層造粒乾燥と比べて幅広い粒度分布を有し、重質でかさ密度が大きく、圧縮性に劣る。一方、粉体を混練するせん断力が大きいため造粒時間が短く、単位時間の処理能力が高い利点を有する。

#### 1.1 変動要因

攪拌造粒工程のアウトプットと考えられる主要な品質は粉体の造粒状態であり、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、粒子形状、比表面積、溶解性、流動性、かさ密度、水分等
設備仕様	攪拌容器の形状・容積、造粒羽根の形状・大きさ、クロススクリー／チョッパーの形状・大きさ・取り付け位置、スリット幅等
操作条件	仕込量、混合時間、造粒時間、造粒羽根の回転数、クロススクリー／チョッパーの回転数、結合剤の添加方法（粉末／溶液）、結合液の添加速度等

#### 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動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
原料特性 (粒子径、粒度分布、粒子形状、比表面積)	粒子の形成には、原料の粒子表面に付着した水或いは結合溶液による結合力が関与している。同じ体積の粉体では、粒子径が細かい原料ほど粉体の表面積が大きくなるため、造粒に必要な結合液の量も増加させる必要がある。より均一な粒子径の造粒物を得るためには、原料の粒子径や結合液の添加量／添加速度に注意する必要がある。造粒時の過大な圧密化は、溶出性を低下させる可能性がある。
仕込量	仕込量が大きくなるに従い粉体層は厚くなるため、自重による圧密等で粒子の密度が高くなり、粒度分布も広がる傾向がある。
造粒時間	造粒が進み過ぎると平均粒子径が大きくなる傾向があるので、造粒終点を管理する必要がある。造粒は、所定の造粒時間で管理する方法と造粒終点を運転中のクロススクリー等の消費電力で管理する方法がある。
結合剤の添加方法	結合剤を粉末添加した場合、結合剤が局在すると粗大粒子の発生や容器への付着の原因となる。造粒液を加える前に予備混合等を行って結合剤を十分に

	分散させることで、より安定的に均一な粒子を得る事ができる。 また、粉末添加は、造粒終了までに結合剤が完全に溶解しない場合が多く、 溶液添加に比べて、顆粒強度や錠剤硬度が低くなる傾向がある。
結合液の添加速度	結合液を一括投入した場合、結合液が局在し粗大粒子の発生や容器への付着 の原因となる。結合液は、所定時間で加えるか、スプレー添加等により均一 に分散投入させることで、より安定的に均一な粒子を得る事ができる。



図1 攪拌造粒機のタイプ

出典：製剤・包装機械の運転・点検マニュアル（p.27、2002年12月、監修：日本製薬団体連合会  
GMP委員会・製剤機械技術研究会 GMP委員会）より抜粋

## 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) 造粒機の選定

造粒する成分の粉体特性やバッチサイズに応じて攪拌造粒機の型式、容量、造粒羽根、クロススクリー又はチョッパーの形状を選定する。

#### 2) 原料の規格

##### (1) 原薬の粒度

原薬の粒度等の粉体特性は、攪拌工程のみならず、最終製品の品質に大きな影響を及ぼす場合があるため、必要に応じて、原薬の粒度を検討する。

##### (2) 添加剤の選定

## 攪拌造粒工程

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、添加剤メーカーにより添加剤の粉体特性（粒度分布、かさ密度、粘度等）が異なっている場合があるため、添加剤の製造会社のみならず、適切なグレードの選択が必要である。

### 3) 仕込量

機器の標準仕様（仕込容量）を確認すること。過剰あるいは過少仕込は混練不良による未造粒品の発生等の原因となるため、標準的な仕込量以外に最小～最大仕込量を設定することが望ましい。

### 4) 投入順序、投入形態

複数の原薬、原料を同時に仕込む場合は、均一性を高める目的でそれらの投入方法や予め混合して投入する等の工夫も必要である。例えば、原薬等の配合割合が非常に低い等の場合は、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／懸濁させて加液／スプレーする方法もある。

### 5) 操作条件、結合剤等

攪拌造粒で設定すべき操作条件としては、造粒羽根・クロススクリー・チョッパーの回転数・造粒時間、結合剤の添加方法、添加液量、添加速度がある。これらは複合的に造粒品の特性（粒度、崩壊性、顆粒強度等）に影響するので、目的とする造粒品の品質に応じて適切に設定する必要がある。また、造粒羽根の消費電力計が設置されている場合、造粒の進行に伴い、造粒羽根の回転トルク（消費電力）が変化するので、これを造粒終点の指標とすることができる。

## 2.2 検体採取

攪拌造粒工程は、予備混合ステップと造粒ステップ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、攪拌造粒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高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。

攪拌造粒品は、ウェットで粒度分布も非常に広く、通常、そのままの状態ではならず、乾燥、整粒され中間製品となる。

### 1) 検体採取のタイミング

#### (1) 予備混合ステップ

混合操作終了後に検体を採取する。

#### (2) 造粒ステップ

造粒操作終了後、攪拌容器内、又は攪拌容器から排出した造粒品から検体を採取する。攪拌造粒工程で品質評価のために検体を採取せず、性状等を目視で確認する機会が多いが、ウェットな造粒品を別途、乾燥させて検体とする場合もある。

### 2) 検体採取箇所

#### (1) 予備混合ステップ

攪拌容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。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を含める。

#### (2) 造粒ステップ

攪拌容器から検体を採取する場合、攪拌容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。

## 攪拌造粒工程

攪拌容器から排出された後に検体採取する場合は、排出された造粒品から予め設定された検体数を採取する。

### 3) 検体採取器

#### (1) 予備混合ステップ

スパーテル、スコップ等、一般的な採取用具が使用される。なお、予備混合ステップでの混合均一性評価に高い精度を求める場合は、槍式検体採取器が使用される場合がある。

#### (2) 造粒ステップ

スパーテル、スコップ等、一般的な採取用具が使用される。

### 4) 検体採取量

測定する評価項目を考慮して適切な検体量を採取する。

## 2.3 工程の評価

### 2.3.1 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。微量含量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場合は、混合均一性を評価項目として設定する場合がある。

#### 2) 評価基準

##### (1) 性状

目視等で確認できる外観を設定する。

##### (2) 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。

### 2.3.2 造粒ステップの評価

#### 1) 評価項目

造粒工程の品質リスクに応じて下記項目から評価項目を選定する。

(1) 攪拌造粒機から排出された造粒品の状態（性状）

(2) 攪拌造粒機内部の状態

(3) 含量の均一性 等

#### 2) 評価基準

(1) 造粒品の状態（性状）

## 攪拌造粒工程

目視で造粒品全体を確認し、造粒顆粒物となっていることを確認する。

### (2) 攪拌造粒機内部の状態

造粒品を排出した後、攪拌造粒機内の壁面等への造粒品の固着等が甚だしくないこと。

### (3) 含量の均一性

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、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。

## 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：純度試験等

## 3. モデル事例

### 3.1 製造条件等の設定の経緯

高速攪拌造粒機（400L）による攪拌造粒工程に関する検証方法事例を以下に示す。

#### 1) 処方

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	—	6.5 kg

#### 2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

(1) 原薬は付着・凝集性の強い粉体であり、流動層造粒機での造粒は困難であった。

(2) 精製水の添加量の増加と共に造粒が進行し、溶出性も遅延した。

(3) 原薬、賦形剤 A、賦形剤 B の投入順は混合均一性に影響はしなかった。

#### 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。

品質リスク項目	低減方法
仕込方法	原料の投入順序は、均一性に影響を及ぼさないことを確認していたが、念のため、原料の投入順序を賦形剤 A の半量、原薬、賦形剤 B、賦形剤 A の半量とした。
均一性	均一性の確保のため、造粒前に十分な予備混合を行った。
溶出性、粒度分布	造粒の進行と共に、顆粒が硬くなり溶出等が遅延することがある。一方、混練不足は乾燥・整粒工程で顆粒が微粉化し均一性に影響する可

## 攪拌造粒工程

	能性がある。添加する精製水の量と造粒時間により、顆粒の品質を最適化した。
--	--------------------------------------

### 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) 造粒羽根の回転速度

造粒は時間と水分（結合液濃度）でコントロールするため、標準的な回転速度である造粒羽根回転数 **150rpm**、チョッパー回転数 **1800rpm** とした。

#### (2) 回転時間（混合）

計画：回転時間は1分、2分、3分、の3水準とした。

結果：1分では十分な混合均一性が得られていなかったが、2分以降は目標とする混合均一性が得られた。2分以降で粉体の混合状態は平衡に達していると判断できるため、混合時間は2.5分と設定した。

#### (3) 回転時間（造粒）

計画：回転時間は3分、5分、7分の3水準とした。

結果：回転時間が3分以降において、粒度（粒度分布）等の顆粒特性に変化は認められなかったため、回転時間は5分とした。

#### (4) 結合液の濃度

計画：造粒に使用する精製水量は6kg、7kg、8kgの3水準とした。

結果：精製水の増加と共に造粒が進行し、粒度が粗くなり溶出性も遅延した。精製水の添加量が6kgおよび7kgにおいて目標とする顆粒が得られた。よって、造粒工程で使用する精製水量は6.5kgとした。

### 5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

結合液調製	結合剤 <b>1.5kg</b> を精製水 <b>6.5kg</b> に投入し、攪拌機で <b>30</b> 分間混合溶解し、結合液を得る。
↓	
原料仕込	賦形剤 <b>A 12kg</b> 、原薬 <b>30kg</b> 、賦形剤 <b>B 6kg</b> 、賦形剤 <b>A 12kg</b> の順に投入する。
↓	
予備混合	造粒羽根回転数 <b>150rpm</b> 、チョッパー回転数 <b>1800rpm</b> とし、 <b>2.5</b> 分間混合する。
↓	
造粒	結合液 ( <b>8kg</b> ) を加えながら <b>5</b> 分間攪拌（造粒羽根回転数 <b>150rpm</b> 、チョッパー回転数 <b>1800rpm</b> ）する。

## 3.2 プロセスバリデーションの検証方法

### 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。



## 攪拌造粒工程

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) 予備混合ステップ

本ステップに対する混合均一性の確保は厳密に要求されないが、混練する混合末で薬剤の分散状態にバラツキがあると造粒品への影響が否定できないことから、下記の検証方法を設定した。

#### (1) 検証方法事例 1

原薬の性状（色調等）に特徴がある場合

検体採取：行わない。

評価方法：目視で混合品の性状を確認する。

評価基準：混合品全体にムラが無いこと。

#### (2) 検証方法事例 2

検体採取：槍型検体採取器を用いて上面・中面・下面の各 3 か所から検体を採取する。

評価方法：混合品について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：検体の原薬含有率が、理論値±〇〇%以内であること。

### 3) 造粒ステップ

#### (1) 検証方法事例 1

検体採取：行わない。

評価方法：目視で造粒品の性状を確認する。

評価基準：

攪拌造粒機から排出された造粒品の状態：目視で造粒品全体を確認し、未造粒品の有無や非常に大きな塊がない。

攪拌造粒機内部の状態：造粒品を排出した後、攪拌造粒機内の壁面等への造粒品の固着が甚だしくない。

#### (2) 検証方法事例 2

検体採取：スパーテル等を用いて予め定めていた箇所から検体を採取する。

評価方法 1：目視で造粒品の性状を確認する。

2：検体について純度試験を行う。

評価基準 1：造粒されていること。

2：規格に適合すること。

#### (3) 検証方法事例 3

検体採取：スパーテル等を用いて予め定めていた箇所から検体を採取し、乾燥させ、必要に応じて乾燥造粒品を潰す。

評価方法：検体について、原薬の含有率を測定する。

評価基準：検体の原薬含有率が、理論値±〇〇%以内であること。

## 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。

## 攪拌造粒工程

<b>Q1</b>	攪拌造粒後の造粒品はウェット状態のため、一部の評価項目を乾燥、整粒ステップ後に評価してもよいか。
<b>A1</b>	評価してもよい。例えば、薬物の含有率や純度試験等は、乾燥品、又は、整粒品を対象として評価しても差し支えない。