

バリデーシヨンの考え方と実施例  
【実施例編（付属書）】  
液剤：溶解・混合・ろ過・充填工程

平成 29 年 3 月  
大阪府健康医療部薬務課

## 目次

1. 溶解・混合工程.....	3
1.1 溶解・混合工程とは.....	3
1.1.1 変動要因 .....	3
1.1.2 変動要因の技術的情報 .....	3
1.2 プロセスバリデーション実施までに.....	4
1.2.1 操作条件等 .....	4
1.2.2 検体採取 .....	5
1.2.3 工程の評価 .....	6
2. ろ過工程.....	7
2.1 ろ過工程とは.....	7
2.1.1 変動要因 .....	7
2.1.2 変動要因の技術的情報 .....	7
2.2 プロセスバリデーション実施までに.....	7
2.2.1 操作条件等 .....	7
2.2.2 検体採取 .....	8
2.2.3 工程の評価 .....	8
3. 充填工程.....	9
3.1 充填工程とは.....	9
3.1.1 変動要因 .....	9
3.1.2 変動要因の技術的情報 .....	9
3.2 プロセスバリデーション実施までに.....	9
3.2.1 操作条件等 .....	9
3.2.2 検体採取 .....	10
3.2.3 工程の評価 .....	10
4. モデル事例.....	12
4.1 製造条件等の設定の経緯.....	12
4.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	14
5. Q&A.....	15

## 1. 溶解・混合工程

### 1.1 溶解・混合工程とは

溶解・混合工程とは、固体原料や液体原料を水等の溶媒に溶かして均質な薬液を所定量製する工程であり、溶解・混合操作の後にメスアップ操作を行う場合もある。本実施例においては、液剤（非無菌製剤）の溶解・混合を対象とする。なお、本工程は、懸濁剤においては「懸濁化・混合工程」、乳剤においては「乳化・混合工程」に相当する。

#### 1.1.1 変動要因

溶解・混合工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、薬液の性状、均質性等であり、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	性状、溶解性、粒子径、比重、粘度、溶媒の特性等
設備仕様	タンクの形状・容積・材質、加熱・冷却ジャケット、攪拌装置の機構（定回転・可変回転タイプ、設置位置等）、攪拌羽根の形状・数等
操作条件	仕込量、投入順序・方法、攪拌速度・時間、溶媒量、温度等

#### 1.1.2 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
原材料	原料の性状、溶解性、粒子径、比重、粘度等の特性を予め把握しておくことで効率の良い溶解・混合が可能になる。特に、溶解性については操作条件を設定する上で重要な特性になる。 溶媒については、目的とする製剤の品質を考慮して適切に選定する。
タンクの形状・容積・材質	タンクは、原料投入時の操作性、溶解や貯液等の使用用途、及び設置スペース等により種々の形状があるが、一般的には円筒型（縦タイプ、横タイプ）が使用される場合が多い。また、製品に接触する内槽壁の材質は、薬液の特性に応じて耐腐食性等の適切な材質を選定する。
加熱・冷却ジャケットの有無	薬液の加熱・冷却が不要な場合には、内槽壁だけの1重タンクを、薬液を加熱・冷却、または温度保持する必要がある場合には、タンク胴部及び底部に加熱又は冷却用ジャケットを装備している2重タンクを選定する場合が多い。
攪拌装置の機構、攪拌羽根の形状	溶解・混合工程で使用するタンクには一般的に攪拌装置が装備されている。タンク槽内の攪拌効果・流動状態は、タンクの形状、攪拌羽根の形状、大きさ、攪拌速度などによって決定される。また、懸濁剤・乳剤の場合は、高速攪拌と低速攪拌の2つの装置を設置する場合が多い。
仕込量	タンクの容積等に応じた標準的な仕込量（最大量・最小量を含む）を予め設定する。
投入順序・方法	原料の投入順序・方法等により、原料の溶解性や安定性（加熱等に伴う）に影響を及ぼす場合があるため、投入順序や別タンクでの溶解等の必要性を検討する。

攪拌速度	一般的に攪拌速度が速い程、溶解等に要する時間は短くなるが、薬液特性によっては泡立や気泡の巻き込みが強くなる場合があり、適切に攪拌速度を設定する必要がある。
攪拌時間	溶解性の悪い原料が含まれている場合、攪拌時間が長時間となる場合があり、作業性の観点から、攪拌時間を短くするために、加熱、pH 調整等を行う場合がある。
温度	溶解性以外に原薬安定性や揮発成分への影響を評価して、溶媒の温度を設定する。また、必要に応じて加温・冷却のサイクルを設定する。

## 1.2 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。

### 1.2.1 操作条件等

#### 1) タンクの選定

原料の特性や仕込量等を考慮して、タンクの形状、容積、材質を、また、原料の溶解性や作業性に応じて、加熱・冷却ジャケットや可変式の攪拌装置の必要性を検討する。

#### 2) 原料の規格

性状、粒子径、比重、粘度等について、原料の特性を予め把握しておくことで効率の良い溶解・混合が可能になる。

#### 3) 投入順序・方法

投入順序・方法により原料の溶解性や安定性に影響を与える場合があるため、各原料の特性を考慮して、投入順序・方法を決定する。

#### 4) 製造条件等

製造条件としては、溶媒温度・溶媒量、攪拌速度、攪拌時間が考えられる。

##### (1) 溶媒温度・溶媒量

原料の溶解性や投入量などに応じてタンクに投入する溶媒の温度及び溶媒量を設定する。

##### (2) 攪拌速度

通常、タンクには可変式もしくは固定式の攪拌装置が装備されている。可変式の攪拌装置の場合には原料の特性などに応じて適切な攪拌速度を設定する。また、攪拌速度をステップ毎に変更することが必要となる場合もある。更に、懸濁剤・乳剤の場合は、高速攪拌と低速攪拌の最適な組み合わせ条件（ステップ毎の速度変更を含む。）を設定するが多い。

##### (3) 攪拌時間

十分な均質性が確実に得られるように適切な攪拌時間を設定する。

##### (4) メスアップ

メスアップ操作がある場合、溶解・混合後に溶媒を規定量まで追加し、攪拌する。

なお、メスアップ操作には規定の容積まで溶媒を加える方法と、規定の質量まで溶媒を加える方法の2つの方法がある。

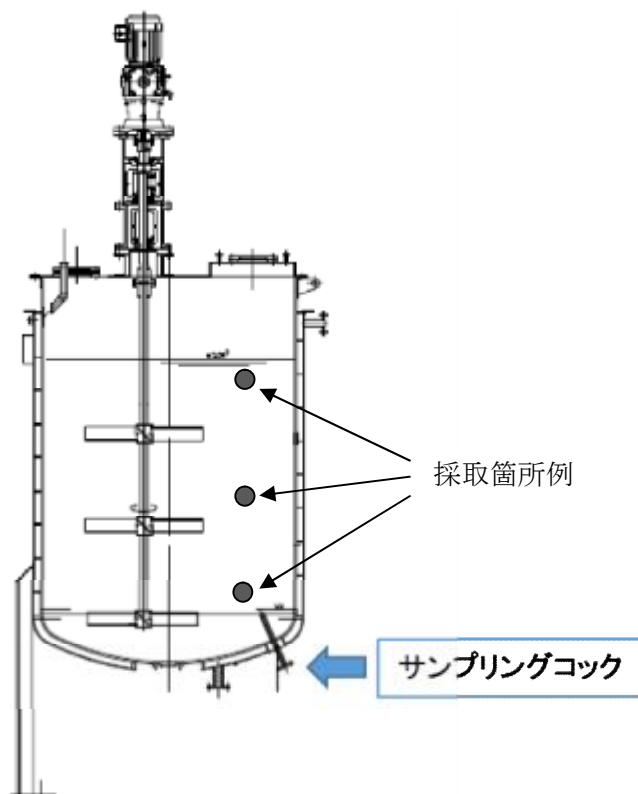
## 1.2.2 検体採取

### 1) 検体採取のタイミング

設定された攪拌時間後に検体を採取する。なお、メスアップ操作がある場合には、溶解・混合操作では検体採取を行わず、溶解性の確認は目視等で行われることが多い。但し、溶媒に対する溶解度が非常に低い等、溶解性にリスクがある場合は、溶解・混合操作後に検体を採取する場合がある。

### 2) 検体採取箇所

薬液の性質、タンクの形状・容積等により複数の検体採取箇所を適切に決定する。



### 3) 検体採取器

タンク内から検体を採取する場合は吸引機、溶液サンプラー、柄杓等を、サンプリングコックから検体を採取する場合はビーカー等の一般的な受器等が用いられる。

### 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。

### 5) 検体採取時の注意

検体の採取については、汚染等に注意して採取する必要がある。また、サンプリングコックから採取する場合は、初期廃棄量を設定する。

### 1.2.3 工程の評価

#### 1) 評価項目・評価基準

溶解・混合工程で考えられる評価項目・評価基準は以下のとおりである。

メスアップ操作が有る場合は、メスアップ操作後に下記の評価を行い、溶解・混合操作後には性状の確認や、必要に応じて定量等の評価を行う場合が多い。

なお、定量のほかに薬液の導電率や浸透圧等の測定による確認で評価する場合もある。

##### ① 懸濁剤・乳剤以外の液剤

評価項目	評価基準
性状	目視等で確認できる外観を設定する。
定量	自主規格又は承認規格内

##### ② 懸濁剤・乳剤

評価項目	評価基準
性状	目視等で確認できる外観を設定する
定量	自主規格又は承認規格内
含量の均一性	下記 (※) を参照
必要に応じて、 粒度分布 (平均粒子径)	自主規格内

#### ※ 含量の均一性の評価基準

製品毎に適切に設定する必要があるが、評価基準の一例を以下に示す。

また、その他の評価方法として、分散分析や工程能力指数が採用される場合もある。

- ① 各検体の単位質量 (容量) 当たりの主薬含量の「 $\text{平均値} \pm 3\sigma$ 」が承認規格内であること。
- ② 各検体の単位質量 (容量) 当たりの主薬含量の「 $\text{平均値} \pm 3\sigma$ 」が表示量の $\pm 15\%$ 以内であること。
- ③ 各検体の単位質量 (容量) 当たりの主薬含量が表示量の $\pm 10\%$ 以内であり、かつその RSD が 5% 以下であること。

#### 2) 参考項目

pH、比重、粘度等

## 2. ろ過工程

### 2.1 ろ過工程とは

ろ過工程とは、異物・混濁物質等の除去、製品の澄明化を行う工程である。懸濁剤・乳剤は、通常、ろ過工程を設定しない場合が多い。また、ろ過工程のみをプロセスバリデーションの対象とせず、例えば、次工程の充填工程のプロセスバリデーションにろ過工程の評価を含める方法も考えられる。

#### 2.1.1 変動要因

ろ過工程のアウトプットと考えられる主要な品質はろ液の品質であり、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。なお、ろ過圧、フィルター外観等の確認により、ろ液の品質の間接的な指標とする場合もある。

	品質に影響を及ぼす可能性のある変動要因
原材料	薬液の濃度・粘性、ろ過量（調製量）
設備仕様	ろ過機、フィルターの性能（種類・ポアサイズ・ろ過面積）、ろ過助剤
操作条件	ろ過圧力（定流量の場合）、ろ過流量（定圧加圧の場合）

#### 2.1.2 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
薬液の濃度・粘性	薬液の濃度・粘性を考慮して適切なフィルターの性能を選定する必要がある。
ろ過量	薬液の特性及びろ過量とフィルターのろ過面積を工業化研究にて予め確認しておくことで、ろ過目詰まりを予防することができる。
ろ過機	目的とするろ過に適したろ過機を選定する。
フィルターの性能 （種類・ポアサイズ・ろ過面積）	フィルターの性能は、薬液の品質（溶出・吸着）に影響を及ぼす可能性があるため、薬液の特性とフィルターの性能を事前に把握したうえで選定する必要がある。また、フィルターの負荷を軽減させることを目的としてプレフィルターを使用する場合がある。
ろ過助剤	フィルターの種類によっては、適切なろ過助剤を使用することで効率的なろ過を行うことも可能である。
ろ過圧力	パイロットプラント等にて、予め液剤のろ過条件を設定する。そのときにろ過フィルターに負荷がかからないようにろ過圧力等に注意が必要である。

## 2.2 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。

### 2.2.1 操作条件等

#### 1) ろ過機、ろ過フィルターの選定

##### (1) ろ過機

ろ過機はろ過フィルターとセットとなっているが、一般的には、フィルタープレス式とカートリッジ式等がある。

## (2) ろ過フィルター

ろ過フィルターへの薬液の内容物の吸着やフィルターからの溶出等を考慮し、品質に影響がないことを確認した上で、適切なろ過フィルターを選定する必要がある。ろ過フィルターとしては、ろ紙、不織布等のフィルター、金属等のスクリーンフィルター、高分子合成膜等のメンブランフィルター等がある。

## 2) 製造条件等

ろ過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) ろ過圧力（定流量の場合）

ろ過フィルターに過大な負荷がかからないように、ろ過圧力の上限を設定する必要がある。また、ろ過フィルターの異常（破れ）を検知できるように下限も設定しておく必要がある。

### (2) ろ過流量（定圧加圧の場合）

ろ過流量については、基本的にはポンプあるいは定圧加圧により送液するため一定であるが、遠心分離などによる特殊なろ過の場合には、ろ過流量を調整することが必要な場合もある。

## 2.2.2 検体採取

### 1) 検体採取のタイミング

ろ過の開始時及び終了時に検体を採取する。尚、ろ過工程でろ液を採取せず、次工程である充填工程等のバリデーションにろ過工程の評価（性状等）を含めることができる。

### 2) 検体採取箇所

通常、ろ過機から直接的に検体を採取することは出来ないため、ろ過機出口付近の配管に設置したサンプリングコック、ろ過後のタンクもしくは充填機などから時系列的に採取することが一般的である。また、サンプリングコックからろ過後のろ液を適切に検体採取するために初期廃棄量を設定する。

### 3) 検体採取器

性状を確認することが出来る透明性の容器を用いることが多い。

### 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。

## 2.2.3 工程の評価

### 1) 評価項目

ろ液の性状等

### 2) 評価基準

目視等で確認できる外観を設定する。

### 3) 参考項目

ろ過圧

フィルター外観

所定量の薬液がろ過できること等



### 3. 充填工程

#### 3.1 充填工程とは

充填工程とは、薬液を容器に規定量充填する工程である。

##### 3.1.1 変動要因

本工程のアウトプットと考えられる主要な品質は充填品の性状、充填量、含量の均一性等であり、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	粘度、表面張力、懸濁粒子・エマルジョンの粒度分布、液温、曳糸性等
設備仕様	充填機、巻締め（閉塞）機、直接容器の洗浄機、熱交換装置、液量検査機
操作条件	直接容器の洗浄、充填速度、充填温度、巻締め（閉塞）条件

##### 3.1.2 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
薬液の特性	薬液の特性により、充填量に影響を与えることがあるので、事前に検証を行う。
充填機	充填ノズルごとのバラツキをPQ等で検証しておく必要がある。
巻締め（閉塞）機	巻締め（閉塞）ユニットごとに容器の気密性が担保できることを検証する。
直接容器の洗浄機	直接の容器の材質・形状等に応じて、容器の洗浄方法を検討する。
直接容器の洗浄	直接の容器の清浄性を確認して、容器の洗浄の必要性を検討する。 薬液の充填前に水もしくはエアーにより容器を適切に洗浄する必要があるが、水で洗浄した場合には、残水量などが最終製品に影響しないことを予め検証しておくことが重要である。
充填速度	充填精度の低下、液はね等が生じる場合があるため、適切な充填速度を検討する。
充填温度	容量充填の場合には充填温度に影響を受けるため、充填温度と充填量の関係を把握しておく必要がある。
巻締め（閉塞）条件	容器特性に応じて気密性を担保する締めトルク等を設定する。

#### 3.2 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。

##### 3.2.1 操作条件等

###### 1) 充填機の選定

一般的に充填機には、定水位充填方式と定量式充填方式がある。薬液の特性や容器の形状等に応じて充填機を選定する。

###### 2) 容器の選定と洗浄

液剤の容器には様々な材質の容器があるため、薬液の特性に応じて、適切な容器を選定する必要がある。

ある。また、薬液の充填前に水もしくはエアーにより容器を適切に洗浄することが必要であり、特に水で洗浄した場合には、残水量などが最終製品に影響しないことを予め検証しておくことが重要である。

### 3) 製造条件等

充填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) 充填量

選定した容器並びに充填機の機構により充填量と管理幅を設定する必要がある。

#### (2) 液量検査

一般的には、充填後に液量検査機（X線、カメラ、重量選別など）を設定して管理する。

#### (3) 充填速度

充填速度が速過ぎる場合は、充填精度の低下、液はね等が生じる場合があるため、適切な充填速度を設定する必要がある。

#### (4) 巻締め（閉塞）条件

容器の巻締め（閉塞）は、気密性を担保することが目的であるため、適切に気密性が確保されていることを容器の特性に応じて確認する必要がある。

## 3.2.2 検体採取

### 1) 検体採取のタイミング

充填の初期、中期（製造数量が多い場合：数時間毎）、後期に検体を採取する。

### 2) 検体採取箇所

充填・巻締め機（閉塞機）後で検体採取が可能な場所から採取する。

### 3) 検体採取器

特になし

### 4) 検体採取量

各検体採取のタイミング毎に、測定する評価項目や充填ノズル本数等を考慮し、適切な検体量を採取するが、原則として各検体採取のタイミング毎に 10 本以上採取する必要がある。

## 3.2.3 工程の評価

液剤には、使用方法として単回使用製剤と複数回使用製剤の 2 種類のタイプがあり、充填工程の評価が異なる。なお、工程能力を評価するとの観点から、複数回使用製剤に対して単回使用製剤の評価を適用することも妥当な考え方である。

### 1) 評価項目

単回使用製剤：外観、充填量、製剤均一性試験、含量の均一性、気密性等

複数回使用製剤：外観、充填量、定量、気密性等

### 2) 評価基準

#### (1) 外観

目視等で確認できる外観を設定する。

(2) 気密性

容器の気密性を検証するため開栓トルク等を測定する。

(3) 充填量等

① 単回使用製剤の場合

	評価項目	評価基準
懸濁剤・乳剤 以外の液剤	充填量	すべての検体が自主規格内。 かつ平均値 $\pm 3\sigma$ が自主規格内。
	質量偏差試験	検体採取のタイミング毎に、日局質量偏差試験に適合。
	含量の均一性	検体採取のタイミング毎の検体のうち 1 検体を定量法により含量を測定し、採取したすべての検体の推定含量値を算出し、得られた推定含量値 (30 本以上) をまとめて統計評価を行う。評価基準については、推定含量値の平均値 $\pm 3\sigma$ が承認規格内又は表示量 $\pm 15\%$ 以内 (※)。
懸濁剤・乳剤	充填量	すべての検体が自主規格内。 かつ平均値 $\pm 3\sigma$ が自主規格内。
	含量均一性試験	検体採取のタイミング毎に、日局含量均一性試験に適合。
	含量の均一性	採取したすべての検体の含量値を測定し、得られた含量値 (30 本以上) をまとめて統計評価を行う。評価基準については、得られた含量の平均値 $\pm 3\sigma$ が承認規格内又は表示量 $\pm 15\%$ 以内 (※)。

※ 統計処理の評価基準については例示であり、科学的に妥当な基準を設定することを妨げない。

② 複数回使用製剤

評価項目	評価基準
充填量	すべての検体が自主規格内。
定量	検体採取のタイミング毎の検体のうち 1 検体を定量法により含量を測定する。 評価基準は承認規格内。

3) 参考項目

性状、収量・収率、物性値 (pH、比重など)、微生物限度試験等

## 4. モデル事例

### 4.1 製造条件等の設定の経緯

本実施例において、懸濁剤・乳剤以外の液剤を対象としたモデルを基に検証方法事例を以下に示す。

#### 1) 処方（懸濁剤・乳剤以外の液剤で単回使用される製剤とする。）

成分	1本（10mL）の配合量	仕込量（100L）
原薬 A	10 mg	0.100 kg
原薬 B	5 mg	0.050 kg
矯味剤	500mg	5.000kg
pH 調節剤	300 mg	3.000 kg
防腐剤	30mg	0.300kg
水	適量	適量

#### 2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- (1) 防腐剤については、水を 90℃以上に加温すると溶解性が向上することが確認されている。  
また、微粉であり“だま”になりやすいので投入時に注意が必要である。
- (2) 原薬 A は、水に対する溶解性は悪いが、酸性にすると溶解性が良くなる。
- (3) 原薬 B については、高温化での安定性が良くない。
- (4) 矯味剤及び pH 調節剤については、日局にて「溶けやすい」とされており、  
また、工業化研究においても溶解性には問題ないことが確認されている。
- (5) ろ過量が多くなると、ろ過速度の低下が確認されている。

#### 3) リスクの低減

リスク項目	低減方法
防腐剤の溶解性	工業化研究からの情報をもとに溶解時の水の温度を設定した。 また、粒子が微粉であり、“だま”になりやすいので、 徐々に分散させながら投入することにした。
原薬 A の溶解性	pH による溶解性を考慮するため原料投入の順序を設定した。
原薬 B の安定性	液温を 40℃以下に冷却した後、原薬 B を溶解させる。
ろ過量	工業化研究からの情報をもとにろ過面積を計算のうえ、実機でのろ過機の ハウジングの仕様（フィルターの本数）を適切に設定した。

#### 4) 性能適格性評価(PQ)

品質リスク低減策に取り組んだうえで、各種製造パラメーターについて条件検討を行った。以下に主要なパラメーターの設定例を示す。なお、工業化研究等での工程の理解度や工程等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こともある。

##### (1) 攪拌速度

泡立や気泡の巻き込みが起らないよう、攪拌速度を 150rpm に設定した。

##### (2) 防腐剤の溶解時間

計画：工業化研究の情報より防腐剤を溶解させる水の温度を 90℃とし、3 分後、5 分後、7 分後、  
9 分後での目視による溶解確認を行った。

結果：5 分後以降での溶解が確認されたので、防腐剤の溶解時間を 7 分と設定した。

(3) 原薬 A の溶解時間

計画：工業化研究にて原薬 A が酸性下での溶解が良いことが確認されていたので、pH 調節剤を投入し酸性下とした後、3 分後、5 分後、7 分後、9 分後での目視による溶解確認を行った。

結果：5 分後以降での溶解が確認されたので、原薬 A の溶解時間を 7 分と設定した。

(4) 原薬 B の溶解時間

計画：工業化研究にて原薬 B が高温化での安定性が良くないことが確認されていたので、原薬 B を除く原料の溶解確認後、液温を 40℃以下に冷却し、原薬 B を投入し、3 分後、5 分後、7 分後、9 分後での目視による溶解確認を行った。

結果：5 分後以降での溶解が確認されたので、原薬 B の溶解時間を 7 分と設定した。

(5) メスアップ操作後の攪拌時間

計画：すべての原料を溶液化させてメスアップ操作後、3 分後、5 分後、7 分後、9 分後での含量の均一性の検証を行った。

結果：3 分後以降で安定した結果が得られたのでメスアップ操作後の攪拌時間を 5 分と設定した。

(6) 充填速度

計画：生産予定量から、充填速度は、100 本/分を標準速度とする予定であったため、80 本/分、100 本/分、120 本/分、140 本/分で検討した。

結果：すべての充填速度において目標とする充填精度が得られたため、充填速度は 100 本/分を標準速度として設定した。

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

溶解・混合工程 (溶解・混合操作)	調製タンク A (容量 50L) に 90℃の水 20kg を投入し、防腐剤 0.300kg を投入し 7 分間攪拌溶解 (150rpm) を行う。目視にて溶解確認後、調製タンク B (容量 100L) に配管移送する。次に、調製タンク A に 50℃の水 40kg を投入し、矯味剤 5.000kg、pH 調節剤 3.000kg を投入し攪拌溶解 (150rpm) を行う。目視にて溶解確認後、原薬 A 0.100kg を投入し、7 分間攪拌溶解 (150rpm) を行う。次に、調製タンク A を冷却装置にて冷却をおこない 40℃以下とし、原薬 B 0.050kg を投入し、7 分間攪拌溶解 (150rpm) を行う。目視にて溶解確認後、調製タンク B に配管移送する。また、調製タンク A を水 10kg で洗いこみ、同様に調製タンク B に配管移送する。
(メスアップ操作)	調製タンクに 102±1kg になるまで水を投入してメスアップを行う。メスアップ後、5 分間攪拌 (150rpm) を行い作業終了とする。
ろ過工程	調製タンク B から送液ポンプにてフィルターを装着したろ過機にてろ過を行い、充填機に送液する。
充填工程	充填速度 (毎分 100 本) にてガラス容器に充填しキャップを巻締めする。

## 4.2 プロセスバリデーションの検証方法

4.1 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) 検体採取

溶解・混合工程 溶解・混合操作	調製タンク A でのそれぞれの原料投入後、設定された攪拌時間後、攪拌を停止し、検体採取せず、のぞき窓等から薬液の性状を目視確認する。
メスアップ操作	サンプリング器具により調製タンク B の上中下の 3 箇所から検体を採取する。
ろ過工程	ろ過機出口のサンプリングコックよりサンプリング容器に検体を採取する。
充填工程	充填初期、中期、後期にて各 10 本を採取する。

### 2) 評価項目・参考項目

#### (1) 溶解・混合工程

	評価項目	評価基準
溶解・混合操作	性状等	目視で溶解していること。
メスアップ操作	性状	目視で溶解していること。
	定量	自主規格内であること。
	pH	自主規格内であること。

【参考項目】比重

#### (2) ろ過工程

評価項目	評価基準
ろ液の性状	目視で異物が確認されないこと。

【参考項目】ろ過圧、フィルター外観、所定量の薬液がろ過できること。

#### (3) 充填工程

評価項目	評価基準
外観	容器にキズ、破損等が無いこと。
充填量	すべての検体が自主規格内、かつ平均値 $\pm 3\sigma$ が自主規格内。
質量偏差試験	検体採取のタイミング毎に日局質量偏差試験に適合。
含量の均一性	検体採取のタイミング毎の検体から 1 検体について定量法により含量を測定し、採取したすべての検体の推定含量値を算出する。得られた推定含量値 (30 本以上) をまとめて統計評価を行い、平均値 $\pm 3\sigma$ が承認規格内又は表示量 $\pm 15\%$ 以内。
pH	自主規格内であること。
開栓トルク	自主規格内であること。

【参考項目】比重、微生物限度試験

## 5. Q&A

Q1	溶解・混合工程では、検体採取箇所を1箇所とすることは可能か。
A1	懸濁剤・乳剤以外の液剤で、全成分が溶媒に対して非常に溶解性が高く、工業化研究等で成分の溶解性が製品品質リスクへの影響が極めて低いと判断した場合、検体採取箇所を1箇所とすることができる。ただし、懸濁剤・乳剤の場合は、検体採取箇所を複数箇所とすることが必要である。
Q2	タンクの構造上、タンク内の複数箇所から検体を採取することが困難な場合や懸濁剤・乳剤の場合、どのように検体を採取すればよいのか。
A2	例えば、攪拌装置を稼働させた状態で、タンク上面又はサンプリングコック等から、速やかに複数回、検体を採取する方法が考えられる。
Q3	充填前の薬液又は充填後の薬液を加熱し、微生物による影響を低減させる場合があるが、どのようなことに注意することが必要か。
A3	例えば、加熱処理後の液剤単位当たりの微生物の限度数を適切に設定すると共に、原薬等の分解の有無や性状等を確認することが必要である。
Q4	多成分配合製剤の溶解・混合工程における溶解確認（定量による）は、すべての成分について実施する必要があるのか。
A4	懸濁剤・乳剤以外の液剤の場合は、必ずしもすべての原薬について溶解確認（定量による）を行う必要はない。例えば、最も溶解性の悪い原薬のみを確認対象とすることも可能である。但し、懸濁剤・乳剤の場合は、すべての原薬について定量し、所定の評価をすることが必要である。なお、すべての液剤について、充填工程ではすべての原薬について定量し、所定の評価をすることが必要である。
Q5	「いわゆるドリンク剤（経口液剤のうち、一般用医薬品及び医薬部外品に該当する製剤）」のうち、1回1本の用法用量が承認書等に規定されている製品については単回使用と解する事もできるが、製品リスクを考慮した上で、充填工程における充填量や含量の評価は、複数回使用製剤に示された評価方法に準じることは可能か。
A5	いわゆるドリンク剤の充填工程における評価については、効能効果や製品リスクを考慮した上で、複数回使用製剤に示された方法に準じて実施することも可能と考える。
Q6	充填本数が非常に少ない品目の場合、充填の初期、中期、後期の各ポイントで10本以上、採取しなければならないのか。
A6	全充填数量から全体を反映できると考える本数で差支えないが、その理由等をバリデーションプランに記載することが必要である。

Q7	充填数量が多く、検体採取のタイミングを初期、数時間毎、後期とした場合、すべての検体採取毎に同じ評価を行う必要があるのか。
A7	原則、初期、中期、後期で同じ評価を行う必要があるが、それ以外のタイミングで採取した検体に対しては、工程の変動を代表的に評価できる評価項目（例えば、充填量）に限定することも可能な場合がある。

Q8	揮発性成分及び経時変化が著しい成分を含有する製剤の充填工程の評価を行う際の留意すべき事項とは。
A8	1 ロットの充填時間が長時間に渡る場合など、製剤の品質への影響が懸念される場合には、時系列での検体採取の箇所を増やして評価する必要がある。