

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：包装工程

平成 29 年 3 月  
大阪府健康医療部薬務課

## 目次

1. 医薬品の包装とは.....	3
2. PTP 包装工程.....	3
2.1 PTP 包装工程とは.....	3
2.1.1 変動要因.....	4
2.1.2 変動要因の技術的情報.....	4
2.2 プロセスバリデーション実施までに.....	5
2.2.1 操作条件等.....	5
2.2.2 検体採取.....	6
2.2.3 工程の評価.....	6
2.3 モデル事例.....	7
2.3.1 製造条件等の設定の経緯.....	7
2.3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	8
2.4 Q&A.....	9
3. ボトル充填工程.....	10
3.1 ボトル充填工程とは.....	10
3.1.1 変動要因.....	10
3.1.2 変動要因の技術的情報.....	11
3.2 プロセスバリデーション実施までに.....	12
3.2.1 操作条件等.....	12
3.2.2 検体採取.....	12
3.2.3 工程の評価.....	13
3.3 モデル事例.....	13
3.3.1 製造条件等の設定の経緯.....	13
3.3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	14
3.4 Q&A.....	14

## 1. 医薬品の包装とは

医薬品の包装とは、有効期間にわたって規定される製剤の品質規格を保証すると共に、適正な使用及び投与時の安全性確保に適したものとすることである。

包装形態及び包装材料（包材）の適格性については、製剤開発段階において、十分に検証した上で確定するものである。詳細については、第十七改正日本薬局方 製剤包装通則 及び 参考情報「医薬品包装における基本的要件と用語」を参照のこと。

また、製剤開発段階で種々の観点から適格性を十分に確認された適切な包装設計を行うことが重要であり、包装工程のプロセスバリデーションにおいては、機器が適切に稼働し、包装品の仕上がり状態が目的とする規格を満たしていることを確認することが重要である。

以下、PTP 包装工程とボトル充填工程について解説する。

## 2. PTP 包装工程

### 2.1 PTP 包装工程とは

PTP 包装工程は、通例、PTP 包装機（ブリスター包装機）を使用して連続的に熱可塑性樹脂フィルムを所定の形状に成形させて、錠剤、カプセル剤等の固形製剤を投入し、アルミ箔等の複合フィルムで溶着させて PTP 包装品（PTP シート）を製する工程（一次包装）である。少量生産の場合は、予め成形された PTP シートを用いて半自動、又は、手動操作で PTP 包装品（PTP シート）に製することがある。本実施例においては、錠剤を対象とした PTP 包装工程について示す。

#### 【PTP 充填機】



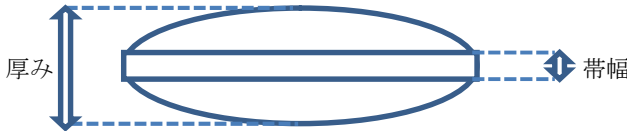
### 2.1.1 変動要因

PTP 包装工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、錠剤品質（特に外観）と包装品質等であり、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要因
原材料	錠剤：大きさ、形状、質量、摩損度、滑り性、水分、吸湿性、安定性等 包装に用いる資材（包材）：材質、厚さ、帯電性等
設備仕様	成形方法：加熱平板成形（プレヒータープラグ成形、プレヒータープラグアシスト圧空成形、プレヒーター圧空成形）、ドラム式真空成形等 検知機能：錠剤検査（有無検査、割れ・欠け検査、表面・裏面の剥離、異物検査等）、シート異物検査、アルミシール検査等
操作条件	1) 成形加熱温度、シールロール温度、スリッター温度 2) 成形圧、シール圧、スリット圧 3) 機械速度（フィルムスピード、打抜きシート数、錠剤包装能力） 4) 検知機能の各種パラメータ（錠剤又は PTP シート検査）等

### 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情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
錠剤の大きさ、形状、質量	錠剤質量が大きいほど錠剤の充填性が優れるが、錠剤厚みのバラツキやシュート口径と錠剤の大きさの適合性により影響を受ける。オーバル錠をはじめとする異形錠や錠剤の厚みに対し錠剤側面の帯幅の狭い錠剤などは、シュート内での錠剤同士のブリッジ形成による搬送性の低下とそれに伴う充填能力の低下に繋がり易い。  <p>The diagram shows a blue-outlined oval representing a tablet. A vertical double-headed arrow on the left is labeled '厚み' (Thickness). A horizontal double-headed arrow on the right, extending from the edge of the oval, is labeled '帯幅' (Band width).</p>
錠剤の摩損度	摩損性が高い錠剤は、充填時に微粉が発生し、錠剤の詰まりを誘発する等充填性に影響を与えたり、シール前のフィルムへ微粉を付着させる可能性がある。
錠剤の滑り性	錠剤の滑り性は、直接充填性に影響する。
錠剤の水分、吸湿性、安定性	錠剤品質が、吸湿や光により影響を受ける場合、包装環境管理、曝露時間の規定等が必要になる。
包材の材質、厚さ	使用する材質・厚さ等が PTP 包装機の設定すべき操作条件に大きな影響を及ぼす。一般的に包材が厚くなるほど、ポケット成形性が劣るがポケットの肉厚確保は容易になり、外圧、湿度等からの製剤の保護機能が高まる。 塩化ビニルフィルムは成形性に優れ、カール性（PTP 反り具合）が低い。ポリプロピレンは塩化ビニルに比べ成形性や操作性に劣る。ポリプロピレンの場合、カール性に留意し、後工程に影響しない範囲とすることが必要になる。

成形方法	3種類の加熱平板成形のうち、プレヒータープラグ成形は、プレヒータープラグアシスト圧空成形、プレヒーター圧空成形に比べると、エネルギー消費や多種の包材への適応性等に優れる。ドラム式真空成型は、加熱平板成形に比べると、厚いフィルム等の成形は不利であるが、成形ポケットピッチの安定性は優れる。
成形加熱温度、成形圧	成形加熱温度は、低すぎるとポケット成形不良に繋がり、高すぎると加熱板への溶着やフィルムの白濁等に繋がる。また、成形加熱温度は、フィルム伸びに影響を及ぼす場合がある。プラグの出力、プラグ圧力、プラグ動作タイミングは、ポケットの肉厚に影響する。
シールロール温度、シール圧	シールロール温度、シール圧は、機械の稼働速度に合わせて、決められた時間内に接着可能な温度、圧力まで上げる必要がある。よって高速稼働時ほど温度、圧力を高くする必要がある。 但し、温度、圧力を上げすぎると、蓋フィルムのアルミ箔亀裂や、意匠等のデザインがにじんだように見える事にも繋がるので、品質への影響が有る事から、機械速度、フィルム幅、包材の種類等に合わせ、最適な条件設定が求められる。
検知機能	錠剤検査（有無検査、割れ・欠け検査、表面・裏面の剥離、異物検査等）及びPTPシート異物検査、アルミシール検査等の付帯設備を設置することが望ましいが、錠剤有無検査項目以外の各検査項目は検出感度を高く設定しすぎると、ムダバネ率（良品の巻き込み率）も増える傾向がある。

## 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) 機器の選定

錠剤の特性、包材及び生産能力等を考慮し、適切なPTP包装機を選定する。また必要に応じて、各種検知装置、除電装置、ドライエアーの供給装置等の付帯設備を予め搭載することが望ましい。

#### 2) 錠剤の特性の把握

錠剤について、素錠／フィルムコーティング錠／糖衣錠、形状（サイズのばらつきを含む）、質量、硬度、滑り性等の特性を把握する。

#### 3) 包装形態及び包材の適格性の評価

包装形態及び包材の適格性を十分に検証し、適切な包材を選択する。また、錠剤の取り出し性、錠剤の破損を防ぐ強度又は緩衝性、機械適性（PTP包装機の成形性やシール性等）の他、包材の廃棄性の観点からも検討した上で適切な包材の仕様（材質等）を選択する。

#### 4) 製造条件

PTP包装機で設定すべき主要な製造条件としては、以下のような項目が考えられる。機械メーカー推奨の条件を元にして、必要に応じて設定する。

Ø 成形温度、シールロール温度、スリッター温度

Ø 成形圧、シール圧、スリット圧

⊖ 機械速度（フィルムスピード、打抜きシート数、錠剤包装能力）

⊖ 検知機能の各種パラメータ

5) その他

製剤（錠剤）の特性により、吸湿等による品質への影響が懸念される場合には、包装環境を適切な状態に管理することが求められる。また、製剤が包装環境下に曝露される時間を考慮して最適化した製造方法を確立する必要がある。

## 2.2.2 検体採取

1) 検体採取のタイミング

稼働時間全体を通して適当な間隔（例えば、初期・中期・後期）で検体を採取する。

2) 検体採取箇所

PTP 包装機の後工程のラインの適切な箇所から錠剤充填済 PTP シートを採取する。また、一連の包装ラインの場合、製品（個包箱）を解体し、PTP シートを採取する場合がある。

3) 検体採取器

特になし。

4) 検体採取量

必要量を採取する。

## 2.2.3 工程の評価

PTP 包装工程のプロセスバリデーションで評価項目となりうる項目及び評価基準は以下のものが考えられる。

評価項目	試験方法	評価基準
PTP シート外観	PTP シート外観を目視で確認する。	① 錠剤ポケットの成形不良や変形等の異常が認められないこと。 ② シール目が入っていること。 ③ スリット（ミシン目）の位置ずれがないこと。切断されていないこと。 ④ 著しい反り（カール）がないこと。 ⑤ 正しい位置で打ち抜かれていること。 ⑥ PTP シートの表示の位置が指定通りであること。
錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態を PTP シートの状態で目視により確認する。	正しく錠剤が充填されていること。
錠剤外観	PTP シートの状態で目視により確認する。外から錠剤を確認できない場合は、PTP シートから錠剤を取り出して目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。

シール性	① 着色した水に浸漬し、減圧（〇〇 kPa）下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の状態を確認する。 又は ② 減圧（〇〇 kPa）下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の蓋フィルムの状態を確認する。	① 錠剤ポケット部からの気泡が発生しないこと。錠剤ポケット内部に着色した水が浸入しないこと。 ② 蓋フィルムが膨らんだままの状態であること。
スリット（ミシン目） 切断性	切断性試験：スリット部分で所定の回数直角に折り曲げる。ポリプロピレン等材質によっては、引き裂く等により切り離す。	適切に切り離されること。
刻印・印字判読性	PTP シートの外観を目視で検査する。	表示事項が正しく判読できること。
刻印・印字位置	（印字の場合は、カメラ検査する場合もある。）	刻印・印字位置が指定範囲に入っていること。

## 2.3 モデル事例

### 2.3.1 製造条件等の設定の経緯

#### 1) 錠剤と PTP 包装品の仕様

- ・ 錠剤は、円形の素錠。
- ・ 包装形態及び包材の適格性を検証し、容器フィルムとして防湿性ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、蓋フィルムとしてアルミラミネートフィルムを使用して、PTP 包装を行うこととした。
- ・ PTP シートについては、縦〇〇mm×横〇〇mm のサイズのもので、シートサイド部（耳部）に製造番号と使用期限の刻印表示を行ったものを使用することとした。

#### 2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・ 錠剤は素錠であり、欠けや摩損しやすく、滑りにくい。
- ・ 錠剤は吸湿性がある。

#### 3) 品質リスクの低減

リスク項目	低減方法
錠剤の粉塵	粉塵発生を考慮した適切な清掃手順を確立した。また、除電装置を搭載し、フィルムへの帯電を防止し、粉塵付着を最小限に留める。
錠剤の吸湿	トラブル等による機械停止を想定して錠剤が製造環境下に曝露される許容時間を設定した。
錠剤の滑り性	充填不良が起こらないように、充填機構（シュート、シャッター等）を適切なものにした。
錠剤の割れ・欠け	錠剤の割れ・欠け錠への衝撃を緩和するために、PTP 包装機の錠剤ホッパーへの投入方法を確立した。

#### 4) 性能適格性評価(PQ)

品質リスク低減策を取り込んだうえで、機械メーカーの推奨の操作条件を元にして条件を設定し、検証を行った。なお、必要に応じて条件をふって実際に稼働させて条件を設定する場合もある。

#### 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。

項目	運転条件
ポケット成形	加熱板温度：〇〇℃
	成形ブロー圧：〇〇MPa
錠剤充填	カメラ検知装置の設定 錠剤飛びだし検知の設定
シール	シール温度：〇〇℃
	シール圧力：〇〇MPa
スリット	スリッター位置
	スリッター温度：〇〇℃
機械速度（錠剤充填速度）	〇〇錠／分
刻印・印字	刻印位置：製造番号及び使用期限をシートサイド部（耳部）に表示
	刻印温度：〇〇℃
	印字条件
ピッチ（マーク）合せ	フィルムのレジマーク読みとりと位置補正
打抜き	打抜き位置：縦〇〇×横〇〇mm

### 2.3.2 プロセスバリデーションの検証方法

2.3.1 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

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

評価項目	試験方法	評価基準
PTP シート外観	PTP シート外観を目視で確認する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 成形不良や変形等の異常が認められないこと。</li> <li>② シール目が入っていること。</li> <li>③ スリットの位置ずれがないこと。切断されていないこと。</li> <li>④ 著しい反り（カール）がないこと。</li> <li>⑤ 正しい位置で打ち抜かれていること。</li> <li>⑥ PTP シートの表示の位置が指定通りであること。</li> </ul>



錠剤充填状態	ポケットへの錠剤の充填状態をPTPシートの状態で目視確認する。	正しく錠剤が充填されていること。
錠剤外観	PTPシートの状態で錠剤の外観を目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
シール性	減圧（〇〇 kPa）下で〇〇分間放置し、錠剤ポケット部の蓋フィルムの状態を確認する。	蓋フィルムが膨らんだままの状態であること。
スリット切断性	切断性試験：スリット部分で所定の回数直角に折り曲げる。	適切な強度で切り離されること。
刻印・印字の判読性	PTPシートの外観を目視で確認する。	表示事項が正しく判読できること。
刻印・印字位置	PTPシートの外観を目視で確認する。	刻印・印字位置が指定範囲に入っていること。

## 2.4 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	PTP包装工程のプロセスバリデーションにおいて、錠剤は当該製剤（実薬）を使用しなければならないのか。
A1	GMP事例集（GMP13-43）に記載されている通り、当該製剤（実薬）を使用しなければならない。なお、適格性評価においては、実薬に類似したプラセボ錠で評価することも認められる。

Q2	検知機能がない場合又は作業員による目視選別を行う場合の留意点は何か。
A2	標準化された適切な作業手順、判定基準（不良品見本等）等に基づいた教育訓練を行う必要がある。また、教育訓練の実施後、目視作業員の認定を行い、以降、定期的に目視検査員の能力を確認し、認定の更新を行うことが望ましい。

Q3	PTP包装工程のバリデーションが成立した後、シートサイズや錠剤数のみが変更される場合、2.2.3で示されているような評価項目のすべてについて実施する必要があるのか。
A3	必ずしも、2.2.3で示されているような評価項目のすべてについて実施する必要はない。但し、シートサイズや錠剤数がPTP包装品の品質に影響を及ぼさないことを示す根拠があり、バリデーション実施計画書等に明記されている必要がある。

### 3. ボトル充填工程

#### 3.1 ボトル充填工程とは

固形製剤のボトル充填工程は、ボトルに錠剤、カプセル剤等を所定数量投入し、キャップで封をする工程（一次包装）である。中フタや溶着シールで封をした後、キャップ締めを行う場合もある。本実施例では錠剤を対象としたボトル包装工程について示す。

##### 【計数充填機(エリアセンサースキャン方式)】



#### 3.1.1 変動要因

ボトル充填工程のアウトプットと考えられる主要な品質は錠剤品質（特に外観）と錠数及び包装品質等であり、これらに影響を及ぼす可能性のある変更要因を以下に示す。

	品質に影響を及ぼす可能性のある要因
原材料	錠剤：大きさ、形状、質量、摩損度、滑り性、水分、吸湿性、安定性等 ボトル材質、キャップ材質、中蓋（パッキン/ライナー）：材質、厚さ、帯電性等 緩衝材及び乾燥剤の有無等
設備仕様	計数充填機：光電管センサー方式、エリアセンサースキャン方式(光電センサー)、スラット方式等 キャップ締め機：閉栓トルク
操作条件	錠剤計数充填機：充填搬送速度（トラフ振動数）、シャッター開口 キャップ締め機：閉栓トルク設定値

### 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情報を以下に示す。

変動要因	技術的情報
錠剤の大きさ、形状、質量、滑り性	一般に質量が大きく、滑り性が良好な方が充填性に優れる。丸錠の方が、異型錠よりも整列性がよく計数精度に優れる。
錠剤の摩損度	摩損性が高い錠剤は、計数充填時に微粉が発生し、計数検知機の誤検知を誘発する等充填性へ影響を与える可能性がある。
錠剤の水分、吸湿性、安定性	錠剤品質が、吸湿や光により影響を受ける場合、包装環境管理、曝露時間の規定等が必要になる。
ボトル	ガラスボトルには帯電性はないが工程中破瓶やクラック（ひび割れ）のリスクがある。帯電防止剤を含まない樹脂ボトルの場合、環境湿度により静電気が充填性に影響する場合や、異物の付着を誘発する場合がある。
キャップ	樹脂製キャップの場合、静電気により異物が付着する場合がある。
パッキン・ライナー	錠剤の品質を保持するためのシール性の確保や再封性を考慮して選択する必要がある。
緩衝材・乾燥剤 (使用する場合)	緩衝材を用いる場合は、その取出し時の錠剤巻き込みが起こらないように選択する。 乾燥剤の選択（成分、分量、形態等）は、使用期限内の製品の品質維持に必要とされる水分吸収量、吸収特性並びに用途（ボトル用/ピロー品用等）によって選択される。
錠剤計数充填機（設備仕様、操作条件）	光電管センサー方式及びエリアセンサースキャン方式は、品種切り替えが容易であり多品種少量生産に向いている。計数の精度確保には、計数時の錠剤落下の安定性、及び静電気の抑制が重要である。一般的にトラフ振動数をコントロールして、錠剤搬送速度を調整する。2錠同時落下など計数精度が低下しないように錠剤の仕様に合わせて、最適な錠剤供給量やトラフ振動数等の充填条件の設定が必要である。 スラット方式は、高速での計数充填が必要な場合に適しており、計数精度も高い。多数の専用部品が必要なため、少品種多量生産に向いている。
キャップ締め機（設備仕様、操作条件）	キャップ締め機は、閉栓トルクをサーボドライブでコントロールする方式が用いられている。 キャップの開栓トルク計は、自動タイプと手動タイプがあるが、手動の開栓トルク計での測定は、人のキャップの開ける速さによって測定値がばらつくため注意が必要である。 ボトル、キャップの材質、パッキン・ライナーの有無、それぞれのサイズ等により、適正な閉栓トルク・開栓トルクの設定が必要である。 尚、樹脂ボトルに対する閉栓トルクの規格設定においては、日本薬局方のプラスチック製医薬品容器試験法の水蒸気透過性試験において設定された「ねじ付容器に適切なトルク」が参考となる。

	ボトル栓の径に応じた閉栓トルクを設定し、その設定値の妥当性については、開栓トルク等の確認結果より、確定する事が望ましい。
--	--

### 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) 機器の選定

錠剤の特性、包材及び生産能力を考慮し、計数充填機及びキャップ締め機を選定する。また、必要に応じて各種検知装置並びに除電装置やドライエアーの供給装置等の付帯設備を予め搭載することが望ましい。

##### 2) 錠剤の特性の把握

錠剤について、素錠／フィルムコーティング錠／糖衣錠、形状（サイズ）、質量、硬度、滑り性等の特性を把握する。

##### 3) 包材の仕様

包装形態、容器及び包材の適格性を十分に検証し、適切な容器及び包材を選定する。また、錠剤の破損を防ぐ耐衝撃性（緩衝性）、帯電性、廃棄性の観点からも検討した上で適切な容器及び包材の仕様（材質等）を選択する。

##### 4) 製造条件

錠剤計数充填機で設定すべき操作条件としては、以下のような項目が考えられる。操作条件は機械メーカー推奨の条件を元にして、必要に応じて設定する。

Ø 充填搬送速度（トラフ振動数）

Ø 錠剤充填数

##### 5) その他

製剤（錠剤）の特性により、吸湿等による品質への影響が懸念される場合には、包装環境を適切な状態に管理することが求められる。また、錠剤が包装環境下に曝露される時間を考慮して最適化した製造方法を確立する必要がある。

#### 3.2.2 検体採取

##### 1) 検体採取のタイミング

稼働時間全体を通して適当な間隔（例えば、初期・中期・後期）で閉栓済ボトル充填品をサンプリングする。

##### 2) 検体採取器

特になし。

##### 3) 検体採取量

必要量を採取する。

### 3.2.3 工程の評価

ボトル充填工程のプロセスバリデーションで評価項目となりうる項目及び判定基準は以下のものが考えられる。

評価項目	試験方法	判定基準
錠剤充填数	錠剤を計数する。	定められた錠数であること。
錠剤外観	瓶から錠剤を取り出して目視で確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
緩衝材・乾燥剤の挿入状態（使用する場合）	緩衝材・乾燥剤の挿入状態を目視で確認する。	緩衝材・乾燥剤に破損等がなく、正しく挿入されていること。
閉栓トルク	記録された閉栓トルクを確認する。	規格範囲内であること。
開栓トルク	トルクメーターで開栓トルクを測定する。	規格範囲内であること。

## 3.3 モデル事例

### 3.3.1 製造条件等の設定の経緯

#### 1) 錠剤ボトル充填品の仕様

包装形態、容器及び包材の適格性を検証し、樹脂ボトルと樹脂キャップを使用して製造した。

#### 2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

- ・ 錠剤は素錠であり、微粉が発生しやすい。
- ・ 錠剤は吸湿性がある。

#### 3) 品質リスクの低減

リスク項目	低減方法
錠剤の破損	容器内での錠剤の割れ、欠け等が懸念されたため、容器内に緩衝剤を挿入するようにした。
錠剤の粉塵	粉塵発生を考慮した適切な清掃手順を確立する。 素錠で粉体が発生しやすく、粉体が堆積して光電管センサー等の検知機能またトラフの錠剤搬送に支障が生じる。それを未然に防止するために作業中に適切な間隔で清掃して、正しく機能するようにした。 また、除電装置を搭載し、ボトルへの帯電を防止し、粉塵付着を最小限に留める。
錠剤の吸湿	トラブル等による機械停止を想定して錠剤が製造環境下に曝露される許容時間を設定した。また、開封後の錠剤の吸湿性を抑制させるために乾燥剤を挿入することとした。
異物混入	樹脂ボトルを使用するため、静電気による異物吸着のリスクがあることから、低減策として静電気除去装置やエアークリーナーを使用することとした。 なお、静電気除去装置を使用する場合は、静電気除去機能の適格性（毛髪等を引きつけないこと等）を確認し、エアークリーナーを使用する場合は、異物除去の機能の適格性を確認する必要がある。

#### 4) 性能適格性評価(PQ)

品質リスク低減策を取り込んだうえで、機械メーカー推奨の操作条件を元にして条件を設定し、検証を行った。なお、必要に応じて条件をふって実際に稼働させて条件を設定する場合もある。

#### 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、光電管センサー方式計数充填機及びキャップ巻締め機の設定条件を以下の通り設定し、プロセスバリデーションを実施した。

項目	運転条件
錠剤搬送速度	適切な錠剤搬送速度となるようにフィーダーの振動等を設定する。
錠剤充填数	計数装置に充填錠剤数を設定する。
緩衝剤・乾燥剤	手充填
キャップ巻締め	閉栓トルク (〇〇～〇〇N・cm)

### 3.3.2 プロセスバリデーションの検証方法

3.3.1 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

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

評価項目	試験方法	評価基準
錠剤充填数	錠剤を計数する。	定められた錠数であること。
錠剤外観	瓶から錠剤を取り出して目視確認する。	錠剤の割れ、欠け、汚れがないこと。
緩衝材・乾燥剤の挿入状態	緩衝材・乾燥剤の挿入状態を目視で確認する。	緩衝材・乾燥剤に破損等がなく正しく挿入されていること。
閉栓トルク	記録された閉栓トルクを確認する。	規格範囲内であること。
開栓トルク	トルクメーターで開栓トルクを測定する。	規格範囲内であること。

### 3.4 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	ボトル充填工程のプロセスバリデーションにおいて、錠剤は当該製剤（実薬）を使用しないとならないのか？
A1	GMP 事例集（GMP13-43）に記載されている通り、当該製剤（実薬）を使用しなければならない。なお、適格性評価においては、実薬に類似したプラセボ錠で評価することも認められる。