

【別添】

バリデーションの考え方と実施例
【実施例編（付属書）】
軟膏剤：充填工程

平成 XX 年 XX 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 充填工程とは	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	4
2.1 操作条件等	4
2.2 検体採取	4
2.3 充填工程の評価	5
3. モデル事例	5
3.1 製造条件等の設定の経緯	5
3.2 プロセスバリデーションの検証方法	6
4. Q&A	7

． 充填工程とは

容器に一定量の軟膏剤等を詰めることを充填といい、充填容器としては、ガラス瓶、プラスチック製ボトル、ステンレス缶、アルミチューブ、アルミラミネートチューブ、ポリチューブ、スクイズ性ボトルなどがあるが、本実施例では、半固形製剤である軟膏剤をアルミチューブに充填する工程を対象としている。

1.1 変動要因

充填工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、チューブ外観、チューブ充填量及び原薬含量の均一性であり、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	軟膏剤：性状、粘度、硬度、曳糸性 等 容器材料：チューブ材質、キャップ材質 等
設備仕様	充填機：充填ノズル、充填機構（シャットオフ方式、サックバック方式）等 充填ホッパー：材質、温調機等 ウエイトチェッカー等
製造条件	充填機：充填量、充填速度等 充填ホッパー：ホッパージャケット温度、アジテーター攪拌速度等 チューブ尾曲機（折り曲げ機）：折り曲げ状態及び処理速度等

なお、充填ホッパーに温調機能が無い場合は、軟膏剤の粘度等の変動に注意が必要である。

1.2 変動要因の技術的情報

変動要因のうち重要なもの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	充填を行う軟膏剤の物理化学的性質のうち、製剤粘度は、充填速度や充填精度に影響を与え、製剤粘度が高い場合、充填速度が遅くなり、また、充填精度も低下する。一方、製剤粘度が下がると、製剤の曳糸性が高まり、チューブ尾曲部への軟膏の噛み込み不良等に大きく影響を与えることから、製剤粘度と曳糸性のバランスが重要となる。更に、製剤粘度や曳糸性等の製剤物性が温度依存的に変化する場合は、充填時等の温度管理が重要となる。
設備仕様	原薬及び基剤成分との相互作用を考慮して、充填ノズルや充填ホッパーの材質を適切に選定する必要がある。
充填機構	サックバック方式は、製剤を吐出した後において、ノズル内に製剤吸い込むことによって、製剤のタレ（液だれ）を防ぐ充填方式である。 シャットオフ方式は、製剤を吐出した後において、ノズルの先端で製剤をカットすることによって、製剤のタレ（液だれ）を防ぐ充填方式である。
製造条件	ホッパージャケット内に一定温度の温水を循環させると共にアジテーターによる攪拌を行い、充填を行う製剤（軟膏剤）の粘度を下げる方策を取る場合が多い。なお、製剤の加温や攪拌による品質への影響については事前に確認する必要がある。また、充填速度が充填精度やチューブ外観に影響を与えることから、充填速度を適切に設定する必要がある。

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。

2.1 操作条件等

1) 充填機の選定

充填機は、充填物の粘度など特性に応じて適切に選定する。本実施例では、粘度の高い充填物に適しているサックバック方式による充填機を選定した。

2) 製剤の特性

(1) 原薬の安定性に影響を及ぼす因子（例えば、温度、光、水分、酸素など）を考慮した充填環境を設定する必要がある。

(2) 充填する製剤の物理化学的性質の詳細を把握し、特に、製剤粘度及び曳糸性と製剤品温との関係を明らかにする必要がある。

3) チューブの特性

軟膏剤の充填量を適切に管理するために、空チューブの平均質量及び質量ばらつきを把握する必要がある。

4) 充填ホッパー

(1) 軟膏剤を一定温度に加熱し、当該温度における製剤粘度を測定し、充填に適した製剤物性を示す品温を設定する必要がある。

(2) ホッパージャケット内に温水を流しながら、アジテーターで攪拌し、充填に適した温水の温度とアジテーターの回転速度を設定する。必要に応じて、充填時間を考慮した製剤物性の変化や品質を確認する。

(3) 充填ホッパーやアジテーターと軟膏剤との適合性（吸着の有無、部品腐食の有無）を確認する。

5) 充填条件

(1) 充填速度と充填精度との関係を明らかにして、目的とする充填量を精度良く充填できる充填速度を設定する必要がある。

(2) ウェイトチェッカーによる軽過量品の系外排出精度を把握する必要がある。

(3) チューブに凹みなどの外観に問題が発生しないライン構成を設定する必要がある。

(4) 充填時におけるチューブ尾曲部への軟膏の噛み込み不良を防止する条件を設定する必要がある。

2.2 検体採取

1) 検体採取のタイミング

充填時間全体を通して適当なタイミングでサンプリングを行うが、充填の初期、中期（製造数量が多い場合は、数時間毎）及び後期に行う。

2) 検体採取器

特になし。

3) 検体採取量

検体採取量は、評価項目を考慮して適切な採取量を決定する。

2.3 充填工程の評価

1) 評価項目

充填工程は、軟膏剤（中間製品）を均一な状態を維持しつつ、アルミチューブ等の一次容器に規定された量を充填する工程であり、最終製剤（チューブ充填品）における内容物の付着や漏れがないか等の外観の他に、充填量や含量の均一性に関する評価が必要となる。

2) 試験検査の検体量

検体採取量は、評価項目を考慮して適切な採取量を決定する。

3) 評価方法・評価基準

(1) 性状

チューブ外観に異常がないこと。

チューブ尾曲部については、目視でチューブの閉塞状態、特にチューブ尾曲部への軟膏の噛み込み不良の有無を確認する。

(2) 充填量

最終製剤（チューブ充填品）の質量（総質量）を測定し、予め測定しておいたチューブ風袋平均質量（風袋質量）を差し引いて充填量を算出し、定められた充填の自主規格幅に入っていることを確認する。

(3) 定量

承認規格内（1本以上）

4) 参考項目

以下に参考項目となりうる項目を示すが、製剤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：押し出し質量 等

3. モデル事例

軟膏剤をアルミチューブに充填する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) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

充填する軟膏剤の品温が低いと製剤粘度が高く、なりゆき室温の状態では適切に充填できないことが確認されたため、ホッパージャケット内に加温した温水を流しながら、アジテーターで攪拌して充填する必要があった。

2) リスクの低減

リスク項目	低減方法
充填精度及び作業時間	充填する軟膏剤の粘度が高い場合、充填精度が低く、また、作業時間も大幅に延長したことから、ホッパージャケット内に 40℃に加温した温水を流した。また、アジテーターによる攪拌を行うこととした。
チューブ尾曲部への軟膏の噛み込み不良	充填する軟膏剤を加温すると製剤の曳糸性が高まり、チューブ尾曲部に軟膏剤が付着し、巻き締め不良が発生したことから、充填ノズルの方式として、サックバック方式を採用した。

3) 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で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) 充填ノズル

チューブ尾曲部への軟膏付着を考慮してサックバック方式を採用した。

(2) 充填ホッパーにおけるアジテーターの回転数

計画：ホッパージャケット内に循環する温水の温度は、軟膏剤が適度に軟化する 40℃に設定し、ホッパー内を攪拌するアジテーターの回転数を 5rpm、10rpm 及び 15rpm の 3 水準で検討を実施した。

結果：アジテーターの回転数が 5rpm では、製剤の粘度が高く、また、15rpm では軟膏剤への空気の噛み込みが多かったが、10rpm では全く問題を認めなかったことから、アジテーターの回転数として 10rpm を選定した。

(3) 充填速度

計画：サックバック方式のノズルを使用して、40℃に加温した軟膏剤の充填精度を確認する目的で、充填速度として、40 本/分、50 本/分及び 60 本/分の 3 水準で検討を実施した。

結果：充填速度に依存して充填精度が低下したが、いずれの充填精度も許容範囲であり、また、尾曲部への外観上の問題もなかったことから、充填速度として機械の標準仕様である 50 本/分を選定した。

4) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

軟膏剤の加温	軟膏剤を予め 40℃の恒温室で保管し、充填機のホッパージャケットも 40℃に加温した恒温水を循環させる。
↓	
投入	40℃に加温した充填機のホッパージャケットに充填する軟膏剤を投入する。
↓	
攪拌	ホッパーのアジテーターを 10rpm で回転させる。
↓	
充填	1 分間当たり 50 本が充填できる速度で充填を行う。

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

充填の初期、中期、後期で必要数量の最終製剤（チューブ充填品）を抜き取る。

2) 評価項目・評価基準

(1) 性状

目視でチューブ外観及びチューブの閉塞状態、特に、チューブ尾曲部への軟膏の噛み込み不良の無いことを確認する。

(2) 充填量

最終製剤（チューブ充填品）の質量測定（総質量）を行い、総質量と予め測定しておいたチューブ風袋平均質量（風袋質量）の差から充填量を算出し、すべての検体で算出された充填量が自主規格内であることを確認する。

(3) 定量

定量法により単位質量当たりの原薬含量を測定し、承認規格内であることを確認する。

4. Q&A

Q1	チューブ等への充填量は、表示量に対してどのように設定すべきか。
A1	表示量以上が充填されているように設定する。

Q2	容器内の全量を1回に塗布・投与する用法の製品の場合、充填工程ではどのような評価項目・評価基準を設定する必要があるのか。
A2	検体を採取するタイミングについては、一般の場合と同様でよい。 上記製剤の場合、1容器当たりの充填量や含量をより厳密に管理することが必要であるため、下記評価が必要となる。なお、以下に示した判断基準は例示であり、科学的に妥当な基準を設定することを妨げるものではない。 充填量：採取した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 製剤均一性：検体採取毎に、日局に適合（含量均一性試験） 含量の均一性：製剤均一性で得られた1容器当たりの含量まとめて統計評価を行い、平均値 $\pm 3\sigma$ が承認規格又は表示量 $\pm 15\%$ 以内