

(作成案)

バリデーションの考え方と実施例

【実施例編（付属書）】

固形製剤：整粒工程

平成 28 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

整粒工程

目次

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

整粒工程

1. 整粒工程とは

整粒工程は、造粒工程等で得られた造粒品に機械的な衝撃・篩過、又は、人手による篩過等により、所定の粒度分布の顆粒とする工程である。顆粒剤では収率良く所定の粒度に揃え、打錠用の顆粒では流動性、打錠時の臼への充填性や圧縮成形性の向上を図る。

本実施例では、回転羽根型スクリーン整粒機を用いた整粒操作を対象としている。

1.1 変動要因

整粒工程のアウトプットと考えられる主要な品質は粒度分布、かさ密度等であり、これらに影響する品質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	整粒される顆粒の特性（造粒方法（顆粒強度、顆粒密度等）、粒度分布、粒子形状、水分、融点、熱による分解等）
設備仕様	整粒の機構（せん断型、圧縮型、衝撃型）、整粒装置の処理能力等
操作条件	仕込量、供給速度、回転体の種類（ナイフ、インペラ等）、スクリーンの種類（メッシュ、パンチング等）、メッシュの目開き・線径、パンチングの穴形状（丸、角、おろし金型、ヘリンボーン）・サイズ、スクリーンの開口率、回転体の回転速度、処理速度、処理時間、ジャケット温度等

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
整粒される顆粒の特性（造粒方法（顆粒強度、顆粒密度等）、粒度分布、粒子形状、水分）	粒度に影響する。また、残留水分含量の変動により顆粒強度が変化し粒度に影響することがある。変動が大きい場合は、整粒される顆粒の粒度や試整粒の結果から整粒条件を調整するような条件設定が必要となる。また、極端に大きな粗粒が含まれる場合は、予備整粒により粗粒を解砕することが必要となる場合がある。
整粒される顆粒の特性（融点、熱による分解等）	低融点成分が含まれる場合、整粒操作に伴う装置の発熱により、スクリーンや回転体への固着が発生する場合があります。また、原薬が熱に弱い場合、装置の発熱により含量が低下する可能性がある。装置の発熱の影響がある場合にはジャケットによる温度制御を行うことがある。 スクリーンや回転体への固着がある場合は粒度に影響し、一定の処理時間または処理量で装置清掃やスクリーン交換等が必要になる場合がある。
整粒の機構（せん断型、圧縮型、衝撃型）	粒度やかさ密度に影響する。また、装置の発熱により製品温度に影響する場合があります。顆粒の特性や目的とする粒度に応じ整粒機構を選択する。
整粒装置の処理能力等	ロットサイズ、仕込量により適切なスケールの装置を選定する。
仕込量	供給速度に応じ処理時間が変わる。工程中にスクリーンや回転体への固着傾向が

	強い場合、仕込量全量を整粒するために整粒機内部の清掃やスクリーンの交換が必要となる場合がある
供給速度 (処理速度、処理時間)	整粒機内の顆粒の滞留時間に影響し、粒度に影響がある。 供給速度の変動が品質に大きく影響する場合は、定量供給装置等の使用が望ましい。
回転体の種類(ナイフ、インペラ等)	顆粒への力の伝わり方が異なり、粒度に影響する。 顆粒の特性や目的とする粒度に応じ回転体の種類を選択する。
スクリーンの種類(メッシュ、パンチング等)	整粒される顆粒の特性や選択した整粒の機構に応じて、メッシュあるいはパンチング等を選定する。
メッシュの目開き・線径	整粒機内の顆粒の滞留時間に直接影響し、粒度に大きな影響がある。
パンチングの穴形状(丸、角、おろし金型、ヘリンボーン)・サイズ	整粒機内の顆粒の滞留時間が変化し、粒度に大きな影響がある。 整粒される顆粒の特性や目的とする粒度分布、処理速度に応じて選択する。(例えば、顆粒強度が小さい場合はヘリンボーン、大きい場合はおろし金型を選択するなど)
スクリーンの開口率	整粒機内の顆粒の滞留時間が変化し、粒度に影響がある。 通常、スクリーンの耐久性および処理速度から適正な開口率を選択する。
回転体の回転速度	顆粒へのせん断・圧縮・衝撃力が変化し、粒度に大きな影響がある。

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) 整粒機を選定

- ・ 整粒される顆粒特性ならびに目標とする顆粒特性に応じて、整粒機を選択する。
- ・ 整粒機にはスクリーン整粒機、ロール架砕型整粒機があり、更に前者は、回転インペラ型、転羽根型、振動ローター型に分けられる。
- ・ 流動層造粒や攪拌造粒のように湿式で製造した顆粒の整粒には、回転インペラ型や回転羽根型のスクリーン整粒機等が用いられ、圧縮解砕造粒等の乾式で製造した顆粒には、これらに加え、ロール架砕型整粒機等が用いられる場合が多い。

2) 整粒される顆粒の管理

前工程で得られた顆粒(一般に造粒後に乾燥した顆粒 以降乾燥顆粒)の各特性のうち、整粒工程に影響する性質を特定することが望ましい。このため乾燥顆粒においても、少なくとも粒度分布やかさ密度を測定し、必要に応じて管理幅を設定することが望ましい。

3) 予備整粒等の必要性

前工程での変動が大きい場合は、その物性値や試整粒の結果より、予備整粒が必要となる場合もある。

整粒工程

4) 製造条件等

整粒工程では、顆粒特性の変動を十分に考慮した条件検討が求められる。乾燥顆粒の特性変動や整粒操作時の時系列の影響も考慮した設定が必要である。

整粒機自体の操作条件は、目的とする品質の顆粒に整粒されるように適切に設定する。変更可能な条件ファクターを組み合わせて検討することが望ましい。

整粒機で設定すべき製造条件としては、仕込量、供給速度、回転体の種類（ナイフ、インペラ等）、スクリーンの種類（メッシュ、パンチング等）、メッシュの目開き・線径、パンチングの穴形状（丸、角、おろし金型、ヘリンボーン等）・サイズ、スクリーンの開口率、回転体の回転速度、処理速度、処理時間等が考えられる。仕込量や供給速度が整粒後の顆粒の品質に影響を及ぼす場合があるので、目的とする品質の顆粒が得られる操作範囲を検討して設定する。整粒工程でスクリーンの目詰まり等が避けられない場合、整粒機内での滞留時間が延長（破碎時間の延長）され、整粒品の粒度分布が微細側にシフトする場合がある。そのような場合は、スクリーンの交換・清掃頻度を設定することが必要となる。

2.2 検体採取

(1) 検体採取のタイミング

連続式の工程であるため、時系列的に採取（例えば、開始時・中間・終了時）する。整粒工程で通常作業としてスクリーンの交換や清掃等を設定する場合は、前記タイミング以外にスクリーンの交換や清掃等を考慮したタイミングで検体を採取することが必要である。

(2) 検体採取器

スパーテル、スコップ等、一般的な採取用具が使用される。

(3) 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。かさ密度や安息角を測定する場合、検体量が少ないと全体を代表する結果が得られない場合が多いため、採取量に注意する。

2.3 整粒工程の検証

(1) 評価項目

整粒工程の評価項目は、整粒品の用途や次工程のインプットとしての要求品質等を考慮して適切に選定する。整粒された打錠用顆粒に対する要求品質は、打錠時の臼への充填性（錠剤質量の安定化：例えば、適度な粒度分布で流動性等が良いこと）や打錠性（錠剤硬度、連続生産性、外観：例えば、粒度分布等）が良好な顆粒にすることである。

整粒品の評価項目と成り得る項目としては、粒度分布、かさ密度、タップ密度、流動性、安息角等が考えられるが、項目間で相関性等がある場合もあり、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。整粒工程の評価項目としては、少なくとも粒度分布を選定する場合が多いと考えられる。

整粒工程の熱で原薬の分解等が否定できない場合は、純度試験等の設定も考慮する必要がある。

原薬等の昇華性がある場合は、定量の設定も考慮する必要がある。

(2) 評価基準

整粒品の用途や次工程のインプットとしての要求品質等を考慮して評価項目に対する評価基準を適切に設定する。

整粒工程

粒度分布、かさ密度、タップ密度などが選択される場合が多い。なお、粉体学的な項目（粒度分布、かさ密度、タップ密度、流動性、安息角等）はバラツキが大きいことを考慮して評価基準を設定することが必要である。

(3) 参考項目

工程の稼働状況を把握するため、評価項目として選定しなかった項目を参考項目とすることが望ましい。

参考項目例：収量・収率、かさ密度、タップ密度、流動性、安息角等

3. モデル事例

3.1 製造条件等の設定の経緯

本実施例においては湿式造粒法による打錠用顆粒の整粒工程を対象としたモデルを基に検証方法事例を示すこととした。

1) 処方

成分	1錠分の配合量	仕込み量
乾燥顆粒	100 mg	100 kg

2) 医薬品開発及び工業化研究等からの情報

乾燥顆粒は攪拌造粒により製造しており、造粒品に粗粒が多く含まれることから、乾燥前に湿式整粒を実施するプロセスとした。

組成中に低融点成分を含むことから、整粒時に発熱等した場合、スクリーンへの固着、目詰まりが発生する傾向を認めた。このため、連続処理の後半では整粒品の粒度は細くなる傾向があった。

粗粒が多い場合、打錠工程において顆粒の圧縮成形性が悪く錠剤硬度が低下した。また、錠剤サイズが小さいことから粒度偏析により錠剤の質量変動が増大する傾向を認めた。

粗粒が多い場合、錠剤の溶出性が遅延する傾向を認めた。

微粉が多い場合、打錠工程において顆粒の流動性が悪く錠剤の質量変動が増大した。また、杵への付着性が高くなり、スティッキングが発生する傾向を認めた。

3) 品質リスクの低減

品質リスク項目	低減方法
粗粒品	攪拌造粒品を乾燥する前に湿式整粒工程を設定し、整粒工程のインプットのバラツキを低減した。
スクリーンの目詰まり	スケール（処理能力）が大きい整粒機を選定し、スクリーン径を大きくし、顆粒の供給速度（kg/hr）を少し遅くした。 生産能力を確保するためには、整粒速度を低下させることができなかったため、50kgの粉砕毎にスクリーンを交換することとした。 原薬が熱によりメルトする傾向が確認されたため、冷却ジャケットを装着した。

整粒工程

4) 性能適格性評価

以下に性能適格性評価の事例を参考として示すが、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) スクリーンの種類・穴形状・サイズ

計画：丸穴パンチングのスクリーンを選択し、穴径を 1mm、3mm、5mm の 3 水準とした。

結果：目標粒度に対して 5mm では粗粒が多く、1mm では微粉が多いことから、3mm とした。

(2) 回転体の種類と回転速度

計画：インペラー（せん断型）を使用し、回転速度を 1500rpm、2000rpm、2500rpm の 3 水準とした。

結果：目標粒度に対して 1500rpm、2000rpm では問題は確認されなかったが、2500rpm では微粉が多かったことから、回転速度を 1500rpm とした。

(3) 供給速度

計画（修正案）：回転速度を 1500rpm とし、供給速度 3.0kg/分及び 5.0kg/分で検討した。

結果（修正案）：1500rpm、3.0kg/分では安定した整粒が可能であった。一方、1500rpm、5.0kg/分では滞留時間が長くなることから、微粉量が増大し、かつ、スクリーンの目詰まりが発生する傾向を認めた。しかし、1500rpm、3.0kg/分では、生産時間が長くなるため、2000rpm、5.0kg/分での検討を追加した結果、目的とする顆粒が得られた。

5) プロセスバリデーションでの製造方法・条件

回転インペラ型スクリーン整粒機に乾燥顆粒 100kg を供給速度 5.0kg/分、回転速度 2000rpm、スクリーン 3mm で整粒する。スクリーン交換を 50kg 毎に実施する。

3.2 プロセスバリデーションの検証方法

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。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。

検証方法事例

検体採取：整粒操作中、採取器（採取容量 100mL）を用いて、整粒の開始・中間・終了とスクリーン交換（50kg 時点）前後にサンプリングする。

評価項目、評価方法、判定基準：下表のとおり。

評価項目	評価方法	判定基準
粒度分布	ふるい分け法	30 号ふるい（500 μ m）に残留するもの：全量の 10% 以下、 119 号ふるい（125 μ m）を通過するもの：全量の 20～50%
かさ密度	かさ密度測定法	0.45～0.60g/mL

2) 参考項目

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：収量・収率、安息角

4. Q&A

Q1	整粒工程でスクリーンの目詰まりが発生するため、スクリーンの交換（又は、スクリーンの清掃）を行うことを想定している。プロセスバリデーションの際、スクリーンの交換（又は、スクリーンの清掃）を行う必要があるか？
A1	プロセスバリデーションは、実生産を反映したものである必要があるため、スクリーンの交換（又は、スクリーンの清掃）についての記述をバリデーション計画書に記載する必要がある。スクリーンの交換（又は、スクリーンの清掃）のタイミング（例えば、1回/50kg、又は、1回/3時間）についてもバリデーション計画書に記載する必要がある。