

(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）】

錠剤：糖衣コーティング工程

平成 28 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

糖衣コーティング工程

目次

1. 糖衣コーティング工程とは.....	3
1.1 変動要因.....	3
1.2 変動要因の技術的情報.....	4
2. プロセスバリデーション実施までに.....	5
2.1 操作条件等.....	5
2.2 検体採取.....	6
2.3 糖衣コーティング工程の評価.....	7
3. モデル事例.....	8
3.1 製造条件等の設定の経緯.....	8
3.2 プロセスバリデーションの検証方法.....	12

糖衣コーティング工程

1. 糖衣コーティング工程とは

糖衣コーティング工程とは、錠剤に白糖、沈降炭酸カルシウム等、各種被覆成分(添加剤)を用いて錠剤を被覆(コーティング)し、医薬品の光安定性を向上させたり、外観を良くしたり、服用性を改善することを目的に行われる工程である。

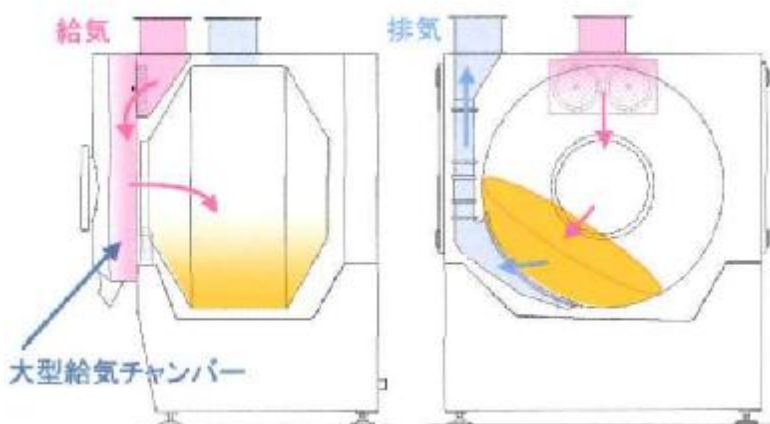
本項目では、従来式糖衣コーティングパンを用いた糖衣処方、並びに通気式コーティング装置を用いた糖衣処方において、糖衣錠を得るためのコーティング(糖衣)操作を対象としている。

1.1 変動要因

糖衣コーティング工程のアウトプットと考えられる主要な品質は、外観、質量、コーティングによる付加機能、崩壊性、溶出性、等があり、これらの品質特性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	糖衣処方(粉掛け設定あり糖衣処方、粉掛けなし糖衣処方)、素錠(形状、硬度、摩損度、水分)等、プロテクトコーティング(防水)の有無
設備仕様	(1)通気式コーティング装置(容積、給・排気構造、スプレーガンタイプ・数、設置位置、コーティングパン形状、バッフル形状、枚数)。 (2)従来式糖衣パン等(容積、給・排気構造、コーティングパン形状、バッフルの有無、形状等) (3)液調製設備、液送ポンプ等
操作条件	仕込量、予熱、給・排気温度、液掛け量、粉掛け量(粉掛け処方のみ)、給気風量、素錠温度、スプレーガンを用いている場合はスプレー圧、スプレー速度、ポーズ、乾燥時間、パン回転数、等

【通気式コーティング装置 模式図】



【糖衣コーティングパン 模式図】



1.2 変動要因の技術的情報

変動要因	技術的情報
プロテクトコーティング(防水)の有無	糖衣コーティングされる錠剤（素錠）が、予めプロテクト（防水）コーティングが施されていることで、糖衣作業中の素錠への水分の侵入を防止し、主成分の保護、錠剤形状、物性(硬度、変形)の保護が出来る。 プロテクティブコーティング例：フィルムコーティング
糖衣液処方	各糖衣液の溶解、分散（固形分の均一な分散が求められる）。
素錠	糖衣コーティングされる素錠の形状、硬度、大きさ（直径、厚み等）及び摩損度がコーティングの良否に影響する。
仕込量(錠数、質量)	コーティング機のパンの容量に合った仕込量の選択が重要である。また、仕込量が増えることにより、各糖衣工程の時間も変動する。
コーティング機のパン容積	パン容積により、適切な仕込量(範囲)があり、その範囲（質量）で糖衣を行うことで形状及び質量の安定した糖衣の形成が出来る。特に、糖衣コーティングでは、質量増加率が高いため、仕込量に注意が必要である。
パン回転数	素錠の段階では、硬度が低い場合があるため、素錠の予熱段階では、低回転に設定することが望ましい。コーティング中は、コーティング機のパンの容量に合ったパン回転数の選択が重要。
スプレーガンタイプ、スプレー圧 (通気式糖衣の場合)	スプレーガンのタイプ、数、設置位置・角度によって液まわりが異なる場合がある。また、スプレー圧を適切に設定し、糖衣に最適な注液量に整えることが必要である。
給気風量、排気風量	コーティング機の種類、製品ごとに適切な給気風量及び排気風量を設定する。給気風量及び排気風量を適切に設定することで、糖衣液の展延、乾燥及び糖衣層形成が適切に行える。
給気温度、排気温度、素錠温度（品温）	コーティング機の機種(種類)ごと、また、糖衣処方の種類ごとに適切な給・排気温度を設定し、糖衣工程ごとに適切な素錠温度（品温）を設定する。 適切なコーティングのためにはスプレー速度、給気風量、給気温度のバランスが重要である。

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) コーティング機の選定

通気式コーティング装置とパン式コーティング装置(従来式糖衣コーティングパン)により、生産能力や操作条件が大きく異なるため、ロットサイズに適しており、コーティングを行うのが可能な条件を設定出来る装置を選定する。

1)-1 従来式糖衣パンによる糖衣コーティング条件の設定

従来式糖衣による糖衣製造条件で設定すべき内容は以下の項目が考えられる。

【従来式糖衣製造条件】

(1) 錠剤仕込量

(2) 予熱、給気温度、給気風量、錠剤温度、排気風量、乾燥終点温度

(3) 手掛け液使用量(1回あたりの液使用量)、なお、スプレー方式を採用している場合は、通気式糖衣操作条件に従う。

(4) コーティングパン回転数

2)-2 通気式コーティング機による糖衣コーティング条件の設定

通気式コーティング装置を用いた糖衣作業で設定すべき製造条件は以下の項目が考えられる。

【通気式糖衣製造条件】

(1) 錠剤仕込量

(2) 予熱、給気温度、給気風量、排気温度(錠剤温度)、排気風量、乾燥終点温度

(3) スプレー圧、注液速度(パイプガン方式の場合は1回あたりの液使用量)

(4) コーティングパン回転数

2)-3 錠剤物性値の把握

糖衣を行う前に使用する錠剤の物性値を把握しておく必要がある。これは、コーティング作業全般において、錠剤がコーティングパン内を転動するため、使用する錠剤の硬度、摩損度、形状(円形、楕円形、異形錠等)が糖衣作業自体の安定性(仕上がり状態)に影響するためである。

2)-4 仕込量(素錠投入量)

通気式コーティング装置へ投入する仕込量(錠剤数)はコーティングパン容量との兼ね合いとなり、一般的には適正仕込量(範囲)がコーティング装置のパン容量ごとに設定されているので、予め検討しておく。

2)-5 糖衣液の調製量

糖衣作業においても、フィルムコーティング時と同様に、各糖衣液の使用に一定のロスが生じることを把握しておく必要がある。

即ち、糖衣作業中は各糖衣液(以下、糖衣液)をパン内の素錠に供給(手がけ or スプレー)し、素錠に糖衣層を形成させていくが、供給される糖衣液は錠剤に全ては付着せず、一部はコーティングパン内に付着する。また、通気式コーティング機の場合、一部の糖衣液は排気用の細孔(パンチング)部から排出されていく。さらに、通気式コーティング機による糖衣作業においては調製した糖衣液(容器)

糖衣コーティング工程

からポンプ及び配管を通りスプレーガンに供給されることから、使用するコーティング装置により、一定の配管を満たすコーティング液が必要となる。従って、糖衣液の調製(標準的仕込み量の設定)にあたっては、理論的な素錠仕込量(素錠数量)の液調製に上記ロス分を考慮した糖衣液の仕込が必要となってくる。

3)-5 糖衣作業

糖衣作業に関連して下記操作条件を適切に設定する。

バツフルの枚数・設置角度

スプレーガンの個数、設置位置、スプレー速度、スプレー圧

予熱時、コーティング時、乾燥時でのコーティングパンの回転数、給気温度・風量

3)-6 艶出し作業

従来式糖衣における艶出し作業

関連して以下の条件を適切に設定する。

光沢化剤の添加方法（散布、スプレー等）

艶出し時間

艶出しパンの蓋の開閉の有無

艶出しパンの回転数

2.6-2 通気式コーティング装置における艶出し作業

艶出し作業に関連して以下の条件を適切に設定する。

光沢化剤の添加方法（散布、スプレー等）

艶出し時間

コーティングパン回転数

2.2 検体採取

1) 検体採取のタイミング(時期)

糖衣工程において、コーティングが適切に行われたことの評価は糖衣層(被覆量)の形成を錠剤質量で管理・把握することとなる。従って、糖衣作業中においては、錠剤(素錠 or フィルムコーティング錠(防水コート錠))の投入、予熱後の糖衣作業開始前の錠剤平均質量(スタート時質量)を把握する必要があり、そして、糖衣作業中においても、適切に錠剤質量が増加していくこと、言い換えれば糖衣層が形成・着色されていくことを、適宜確認することとしている。これが、糖衣作業の適切性の指標の一つとなる。以下に糖衣作業時の検体採取（サンプリング）のタイミングを記載する。

【錠剤サンプリング】

- 1) 予熱後の錠剤平均質量把握（スタート時質量）
- 2) 糖衣開始後、一定時間毎に錠剤平均質量増加を及び性状確認する（工程管理の一項目）
- 3) 糖衣終了確認(糖衣作業終了、乾燥後及び冷却後)

糖衣コーティング工程

2) 検体採取箇所

前面開口部より、原則、複数箇所（例えば、手前、中央、奥）から検体を採取する。なお、コーティングパン内にバフが取り付けられており、錠剤がコーティングパン内でランダムに移動すること等が工業化研究等で確認されている場合は、代表として、例えば、中央部のみを検体採取箇所とすることができる。また、作業上、コーティングパン内から検体を採取することが難しい場合は、錠剤排出口から錠剤が排出される際に検体を採取（初期・中期・後期）することもある。

3) 検体採取器

一般的にはコーティングパン内から採取可能な柄杓、スコップなどが用いられる。その際、糖衣サイクルの乾燥時間内に検体(錠剤)をサンプリングする必要がある。

4) サンプル(検体)採取量

コーティングされる錠剤の平均質量及び性状が適切に把握できる量を採取する。一般的には工程管理に必要な錠数(量)の採取をする。

2.3 糖衣コーティング工程の評価

(1) 評価項目

糖衣工程の目的は、投入した錠剤を承認書記載の被覆成分（糖衣処方）を均一にコーティングすることである。糖衣工程の評価項目を以下に示す。

(1)コーティング質量

(2)性状

(3) 製剤によっては水分活性、乾燥減量（残留水分量）等

(4)製剤によっては溶出性（特に医療用医薬品の一部で溶出試験結果）、または崩壊性

(5)製剤によっては製剤均一性

(6)定量

(2) 評価基準

評価項目	評価基準 ^{注1)}
性状	錠剤外観が平滑で歪でない。
コーティング質量	設定された規格の範囲内
崩壊試験	日局 崩壊試験法に適合する。
定量	承認規格
水分活性／乾燥減量等	設定された規格の範囲内
溶出試験 ^{注2)}	設定された規格の範囲内
質量偏差試験 ^{注3)}	日局質量偏差試験に適合する

注1) 申請規格に設定されている場合は、申請規格を満たすこと。

注2) 承認書に溶出試験が設定されている場合。

注3) 自主規格で設定している場合。

糖衣コーティング工程

(3) 参考項目

以下に参考項目として採用されていると思われる項目を示すが、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。

収量・収率、流動性(滑り角*)

*：滑り角(流動性)：安息角測定装置、摩損度試験装置等を用いて、コーティング後錠剤および艶出し後錠剤を用いて、角度を測定する。また、このような装置を用いず、次工程(例：PTP、瓶充てん)への機械適合性で評価する場合もある。

3. モデル事例

糖衣錠の製造においては、従来の糖衣パンを用いて製造する場合(以下、従来式糖衣と記す)と、通気式コーティング装置を用いて糖衣錠を得る場合(以下、通気式糖衣と記す)の2通りの製造方法が一般的である。当付属書においては従来式糖衣及び通気式糖衣の両方について、以下に示すモデル事例を基に検証事例を示すこととした。

3.1 製造条件等の設定の経緯

糖衣作業を行う錠剤の平均質量を200mg、仕込量を25万錠として、従来式糖衣の処方例及び通気式糖衣の処方例をモデル事例に設定した。

(1) 処方

【従来式糖衣の処方例】

(1)-1 下掛け液及び下掛け粉

下掛け液

成分名	1錠	25万錠	調製量(32万錠分)
アラビアゴム末	1.5mg	375g	480g
ゼラチン	1.0mg	250g	320g
白糖(精製白糖)	18.0mg	4500g	5760g
水	9.5mg	2250g	3040g
計(固形分:20.5mg)	30.0mg	7375g	9600g

下掛け粉

成分名	1錠	25万錠	調製量(30万錠分)
タルク	16.5mg	4125g	4950g
沈降炭酸カルシウム	10.5mg	2625g	3150g
計(固形分:27mg)	27.0mg	6750g	8100g

糖衣コーティング工程

(1)-2 中掛け液

成分名	1錠	25万錠	調製量(30万錠分)
アラビアゴム末	8mg	2000g	2400g
ゼラチン	11.5mg	2875g	3450g
タルク	8mg	2000g	2400g
沈降炭酸カルシウム	9.75mg	24378g	2925g
酸化チタン	3.25mg	813g	975g
白糖(精製白糖)	89.5mg	22375g	26850g
水	5mg	1250g	1500g
計(固形分:130mg)	135mg	33751g	40500g

(1)-3 上掛け(色掛け)液

成分名	1錠	25万錠	調製量(30万錠分)
酸化チタン	3.5mg	875g	1050g
白糖	6.5mg	1625g	1950g
水	3.5mg	875g	1050g
計(固形分:10mg)	13.5mg	3250g	4050g

(1)-3-1 上掛け液(仕上げ液)

成分名	1錠	25万錠	調製量(30万錠分)
白糖	6.5mg	1625g	1950g
水	3.5mg	875g	1050g
計(固形分:6.5mg)	10.0mg	2475g	2970g

参考：素錠：200mg/錠 + 糖衣固形分：194mg/錠 = 糖衣錠 394mg/錠

【通気式糖衣の処方例】

(1)-4 サブコーティング

成分名	1錠	30万錠	液調製量(40万錠分)
アラビアゴム末	2mg	600g (0.6kg)	800g(0.80kg)
ゼラチン	3.5mg	1050g (1.05kg)	1400g(1.40kg)
沈降炭酸カルシウム	25mg	7500g (7.5kg)	10000g(10.00kg)
タルク	13mg	3900g (3.9kg)	5200g (5.20kg)
酸化チタン	1.5mg	450g(0.45kg)	600g (0.60kg)
白糖(精製白糖)	105mg	31500g(31.50kg)	42000g(42.00kg)
水	53mg	15900g(15.90kg)	21200g(21.20kg)
計(固形分：150mg)	203mg	60900g(60.90kg)	81200g(81.20kg)

糖衣コーティング工程

(1)-5 カラーリング

成分名	1錠	30万錠	液調製量(36万錠分)
三二酸化鉄(微量)	0.05mg	15g (0.015kg)	18g (0.018kg)
白糖(精製白糖)	20mg	6000g (6.0kg)	7200g(7.20kg)
水	10mg	3000g(3.0kg)	3600g(3.60kg)
計(固形分：20.05mg)	30.05mg	9015g(90.15kg)	10818g(108.18kg)

参考：素錠：200mg/錠 + 糖衣固形分：170mg/錠 = 糖衣錠 370mg/錠

(2)医薬品開発及び工業化研究等からの情報

糖衣錠の質量偏差が大きく、色むらが発生している。糖衣錠の外観不良も増加している。

(3)品質リスクの特定と低減

品質リスク項目	リスク低減策
糖衣錠の質量偏差（バラツキ）が大きい	開発段階～工業化研究で素錠の物性的に質量バラツキも少なく安定しており、糖衣工程での質量偏差の増加も工業化研究においてパン回転数を適正化し最小化できた。
糖衣錠の色むら	開発段階で色素の選択を検討し、色素として三二酸化鉄を採用することで色むらの低減が図られた。
糖衣錠外観不良(ポッチ等)の増加	開発段階～工業化研究段階で、各糖衣工程の適切な注液量、製造条件の設定により低減できた。

(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事例を示す。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)コーティング装置のパン回転数

開発～工業化検討の中で、従来式糖衣、通気式糖衣の各装置のパン回転数の適格性を検証し、モデル事例では従来式糖衣機(パン径 130cm)の回転数を 11rpm、通気式コーティング機(パン容量：230L)のパン回転数を 8rpm と設定した。

(2)艶出し作業時間

計画：艶出しの散布量を Xg 設定し、コーティングパン(従来式、または通気式)内に散布し、以下の回転数と時間でサンプルを採取し、光沢の度合い、滑り性の確認を行う。

【従来式艶出しパン使用時】

回転数：10rpm

艶出し時間：30分、45分、60分^注

艶出し時間中のパン蓋の開閉の有無

【通気式コーティング機使用時】

糖衣コーティング工程

回転数：8 rpm

艶出し時間：15分、20分、30分^注

結果：【従来式艶出しパン使用時】

艶出し時間として45分行えば光沢は付与されていることが確認できたので、艶出し時間として45分とした。また、蓋の開閉は常時閉として設定した。

【通気式コーティング機使用時】

艶出し時間として、20分で光沢が付与されており、艶出し時間として20分を設定した。なお、艶出し時間経過後の残余光沢化剤除去の目的とする排気設定は実施しなかった。

(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。

5)-1 予め調製した糖衣液(従来式糖衣：下掛け・中掛け液、または色・上掛け液、通気式糖衣：サブコート液、カラーコート液)を糖衣パン周囲に配置して、従来式糖衣の場合は予め設定された所定量の糖衣液を取り出せる(切り出せる)ジョッキ、カップ等適切な容器を準備する。また通気式糖衣の場合は液送ポンプに接続し、スプレーガン～糖衣液タンク間を循環させる。
なお、従来式糖衣パンでの作業であってもプレー装置を用いる場合は、接続された液送ポンプを介して、糖衣液を循環させることとなる。

5)-2 コーティング機に錠剤を定められた量、投入する。

5)-3 給・排気を入れ、糖衣パンを回転(連続、または間欠)させ錠剤温度を糖衣開始温度まで予熱する。

5)-4 パン内の錠剤の温度が糖衣開始温度に到達した段階で、錠剤の平均質量を測定し、スタート時質量(平均)とする。次いで、糖衣操作条件(給気温度、液掛け量、ポーズ時間設定に従い、パン回転数を作業時回転数にセットし、1回目の液掛け or スプレーを開始する(従来式糖衣、通気式糖衣共通)。

5)-5 糖衣作業

2)-5-1 従来式糖衣

液掛け後、給気をダンパー等で停止させた状態で錠剤がパン内を転動し、糖衣液がパン内の錠剤全体に付着していく時間(休止(ポーズ))を確認する。錠剤がパン内でスムーズに転動を始めた時点で給気を再開し、パン内の錠剤を乾燥し、乾燥時間終了前に錠剤の平均質量、錠剤温度等を確認し、予め設定している作業条件通り推移していることを確認する。乾燥時間終了後、給気ダンパーを閉じ、引き続き次の糖衣液の液掛けに入る(糖衣サイクル)。以後、糖衣サイクルを繰り返し、各糖衣工程の目標質量(平均)まで糖衣作業を繰り返す。

2)-5-1 通気式糖衣

スプレー後、給気をダンパー等で停止させた状態で錠剤がパン内を転動し、糖衣液がパン内の錠剤全体に付着していく時間(休止1(ポーズ1))を確認する。錠剤がパン内でスムーズに転動を始めた時点で排気を入れ、余剰の糖衣液カスを排除する(休止2(ポーズ2))。次いで、給気を再開し、給排気を行いながら、パン内の錠剤を乾燥し、乾燥時間終了前に錠剤の平均質量、錠剤温度等を確認し、予め設定している作業条件通り推移していることを確認する。乾燥時間終了後、

糖衣コーティング工程

給・排気ダンパーを閉じ、引き続き次の糖衣液のスプレーに入る(糖衣サイクル)。以後、上記糖衣サイクルを繰り返し、各糖衣工程の目標質量(平均)まで糖衣作業を繰り返す。

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など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、あくまで一例であって、普遍性のある方法や数値などを示したものでないことに注意されたい。

(1)検証事例

1) 予熱ステップ (従来糖衣、通気式糖衣共通)

検体採取：予熱後、コーティング機よりスコップ等で採取し、所定量を検体とする。

評価方法：所定量のトータル質量を測定し、1錠当たりの質量を確認する。

評価基準：スタート時質量の測定のみであるため、評価しなかった。

2) コーティングステップ

検体採取：コーティング機よりスコップ等で採取し、所定量を検体とする。

評価方法：①糖衣各段階にて採取した錠剤平均質量推移、各糖衣工程(従来式糖衣：下掛け・中掛け・上掛け、通気式糖衣：サブコート、カラーコート)後の平均質量

②目視でコーティング錠の外観を確認する。

評価基準：①コーティング量が承認書に記載の糖衣処方量の95～105%であること。

②コーティング剥がれや割れ、ひびがないこと。

(2) 参考項目

以下に参考項目として採用されていると思われる項目を示すが、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。また、各糖衣工程の推移を適切に管理し、糖衣工程が安定的に行われたことを示すため、工程管理記録(従来式糖衣工程では、下掛け、中掛け、上掛け各工程毎、通気式糖衣工程では、サブコート、カラーリング各工程毎)をとることが必要である。

収量・収率、水分、流動性(滑り角*)、

*：滑り角(流動性)：安息角測定装置、摩損度試験装置等を用いて、コーティング後錠剤及び艶出し後錠剤を用いて、角度を測定する。また、このような装置を用いず、次工程(例：PTP、瓶充てん)への機械適合性で評価する場合もある。