

# バリデーシヨ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 5 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 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
4. Q&A .....	13

## 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。

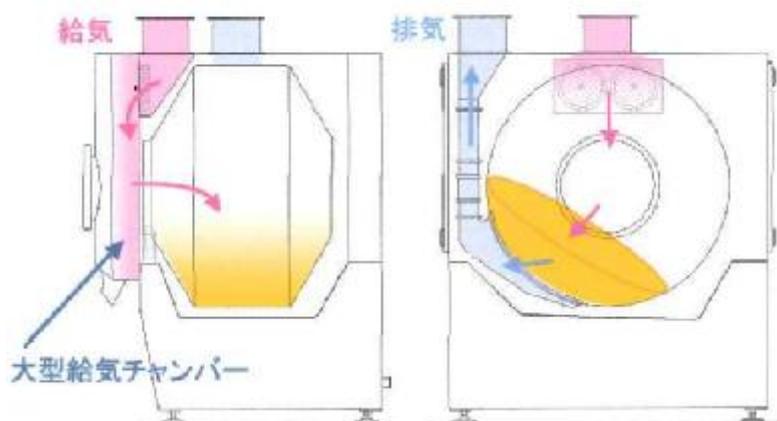
本項目では、従来式糖衣コーティングパン並びに通気式コーティング装置を用いた糖衣処方において、糖衣錠を得るためのコーティング(糖衣)操作を対象としている。

#### 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	糖衣液処方、素錠（形状、硬度、摩損度、水分）等、プロテクティブコーティング（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・排気風量、素錠温度、スプレーガンを用いている場合はスプレー圧、注液速度、ポーズ(休止)、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 写真】



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更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
プロテクティブコーティング(防水)の有無	糖衣コーティングされる錠剤(素錠)が、予めプロテクティブ(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、仕込量の変動することにより、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である。
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・角度によってパン内での“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注液速度、給気風量、給気温度、品温(排気温度)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。

#### 2)-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(品温)、排気風量、乾燥終点温度(品温)
- (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)-1-2 通気式コーティング装置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(品温)、排気風量、乾燥終点温度(品温)
- (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)-2 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)-3 仕込量(素錠投入量)

仕込量(錠剤数)は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)-4 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)をコーティングパン内の素錠に供給(手掛け 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装置の場合、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装置による糖衣作業においては調製した糖衣液(容器)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

## 糖衣コーティング工程

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、理論的な素錠仕込み量(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。

### 2)-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。

注液速度、スプレー圧(スプレーガン使用時)

予熱時、コーティング時、乾燥時でのパン回転数、給気温度・風量、排気風量、排気温度(品温)

### 2)-6 艶出し作業

#### 2)-6-1 従来式糖衣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

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 若しくは 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。

- 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の増加及び性状を確認する (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)

### 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ッフルが取り付けられており、錠剤がコーティングパン内で規則的に転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、或いは大型パンのように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。

## 糖衣コーティング工程

### 3) 検体採取器

一般的にはコーティングパン内の中央部から採取可能な柄杓、スcoopなどが用いられる。その際、糖衣サイクル中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 工程の評価

### 1) 評価項目

以下に評価項目となり得る項目を示すが、幾つかの項目は参考項目や承認(申請)書記載の品質に適合することの確認として行われる場合がある。糖衣コーティング工程の評価項目としては少なくとも性状、コーティング質量が選定される場合が多い。

- (1) 性状
- (2) コーティング質量
- (3)水分活性、乾燥減量(残留水分量)等
- (4)崩壊試験/溶出試験
- (5)定量
- (6)質量偏差試験

### 2) 評価基準

評価項目	評価基準 <sup>注1)</sup>
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
水分活性、乾燥減量等	設定された規格の範囲内
崩壊試験/溶出試験 <sup>注2)</sup>	設定された規格の範囲内
定量	設定された規格の範囲内
質量偏差試験 <sup>注3)</sup>	日局質量偏差試験に適合する

注1) 承認(申請)規格に設定されている場合は、承認(申請)規格を満たすこと。

注2) 承認(申請)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。

### 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。

参考項目例：収量・収率、滑り性\*

\*：滑り性：後工程(PTP 充填、瓶充填等)への機械適合性を評価する目的で行うことが多い。

なお、滑り性については色々な方法で試験が採用されているので、以下の例示も限定した方法ではない。

## 糖衣コーティング工程

例：安息角測定器、摩損度試験器、ステンレス板等を用いて艶出し後の錠剤を用いて、錠剤の滑り性角度を測定する。

### 3. モデル事例

#### 3.1 製造条件等の設定の経緯

糖衣コーティングを行う錠剤の平均質量を 200mg、仕込量を従来糖衣では 25 万錠、通気式糖衣では 30 万錠にモデル設定し、従来糖衣及び通気式糖衣、各々一般的な処方例をモデル事例として示した。なお、各糖衣液については PQ までの情報により、工程ロスが発生することが確認されているため、従来式糖衣では 32 万錠相当、通気式糖衣では 40 万錠相当の糖衣液調製とした。

#### 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	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
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	2375g	3040g
計(固形分:20.5mg)	30.0mg	7500g	9600g

###### 下掛け粉

成分名	1 錠	25 万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
タルク	16.5mg	4125g	5280g
沈降炭酸カルシウム	10.5mg	2625g	3360g
計(固形分:27mg)	27.0mg	6750g	8640g

##### (1)-2 中掛け液

成分名	1 錠	25 万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
アラビアゴム末	8.0mg	2000g	2560g
ゼラチン	11.5mg	2875g	3680g
タルク	8.0mg	2000g	2560g
沈降炭酸カルシウム	9.75mg	2437.5g	3120g
酸化チタン	3.25mg	812.5g	1040g

糖衣コーティング工程

白糖(精製白糖)	89.5mg	22375g	28640g
水	5mg	1250g	1600g
計(固形分:130mg)	135mg	33750g	43200g

(1)-3 上掛け (色掛け) 液

成分名	1錠	25万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
酸化チタン	3.5mg	875g	1120g
三二酸化鉄(微量)	0.3mg	75g	96g
白糖	6.5mg	1625g	2080g
水	3.5mg	875g	1120g
計(固形分:10.3mg)	13.8mg	3450g	4416g

(1)-3-1 上掛け液(仕上げ液)

成分名	1錠	25万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
白糖	6.5mg	1625g	2080g
水	3.5mg	875g	1120g
計(固形分:6.5mg)	10.0mg	2500g	3200g

参考：素錠：200mg/錠 + 糖衣固形分：194.3mg/錠 = 糖衣錠 394.3mg/錠

【通気式糖衣の処方例】

(1)-4 サブコーティング(下掛け、中掛け)

成分名	1錠	30万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
アラビアゴム末	2.0mg	600g	800g
ゼラチン	3.5mg	1050g	1400g
沈降炭酸カルシウム	25.0mg	7500g	10000g
タルク	13.0mg	3900g	5200g
酸化チタン	1.5mg	450g	600g
白糖(精製白糖)	105.0mg	31500g	42000g
水	53.0mg	15900g	21200g
計(固形分：150mg)	203.0mg	60900g	81200g

## 糖衣コーティング工程

### (1)-5 カラーリング(色掛け、上掛け)

成分名	1錠	30万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
三二酸化鉄(微量)	0.05mg	15g	20g
白糖(精製白糖)	20mg	6000g	8000g
水	10mg	3000g	4000g
計(固形分：20.05mg)	30.05mg	9015g	12020

参考：素錠：200mg/錠 + 糖衣固形分：170.05mg/錠 = 糖衣錠 370.05mg/錠

### (1)-6-①艶出し処方(従来式糖衣)

成分名	1錠	25万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
カルナウバロウ	0.35mg(微量)	87.5g	87.5g
計	0.35mg	87.5g	87.5g

### (1)-6-②艶出し処方(通気式糖衣)

成分名	1錠	30万錠	秤取量(ロスを踏まえた液調製量)
カルナウバロウ	0.35mg(微量)	105g	105g
計	0.35mg	105g	105g

## (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(ボッチ等)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。

## 糖衣コーティング工程

### (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装置(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

艶出しの散布量を従来式糖衣では 87.5g、通気式糖衣では 105g と設定し、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設定を行った。

##### 【従来式艶出しパン使用時】

回転数：11rpm

艶出し時間<sup>注</sup>：30分、45分、60分

注：経過時間ごとにサンプル採取し、光沢の度合い、滑り性を確認

艶出し時間中のパン蓋の開閉の有無

結果：30分では一部光沢が出ていない錠剤が見受けられた。一方、45分以降では光沢が錠剤全てに付与されており、艶出し時間として45分を設定した。また、蓋の開閉は常時閉として設定した。

艶出し終了後に錠剤の性能評価として滑り性を確認し、以後の工程に支障が生じないようにした。

##### 【通気式コーティング装置使用時】

回転数：8rpm、3rpm (排気時)

艶出し時間<sup>注</sup>：15分、20分、30分

注：経過時間ごとにサンプル採取し、光沢の度合い、滑り性を確認

結果：15分では一部錠剤に光沢が出ていないことが確認された。20分以降では錠剤全体に光沢が付与されており、艶出し時間として20分を採用した。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をコーティングパン回転数を 3rpm に下げ実施した。

### (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。

- 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。

## 糖衣コーティング工程

なお、従来式糖衣パンでの作業であってもス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。

- 2) コーティング機に錠剤を定められた量、投入する。
- 3) 給・排気を入れ、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。
- 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、休止時間、乾燥時間)設定に従い、パン回転数を作業時回転数にセットし、1回目の液掛け若しくはスプレーを開始する(従来式糖衣、通気式糖衣共通)。
- 5) 糖衣作業

### 5)-1 従来式糖衣

給気・排気をダンパー等で停止させた状態で注液した後、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、給気ダンパーを再度閉じ、引き続き次の糖衣液の注液に入る(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。

### 5)-2 通気式糖衣

給気・排気をダンパー等で停止させた状態で注液した後、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のみを入れ、余剰の糖衣液カスを排除する。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、給・排気ダンパーを閉じ、引き続き次の糖衣液の注液に入る(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。

## 糖衣コーティング工程

### 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、工程記録をとることが多い。

収量・収率、水分、滑り性

## 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	糖衣コーティング工程の評価項目において特に重要な管理項目は何か。
A1	糖衣コーティング工程では質量の管理が重要である。糖衣コーティングの目的に応じた適切な管理項目を設けることが必要である。