

本文書は、ご意見の募集の参考として頂くために国際調和案を仮訳するものであり、
日本薬局方の収載原案ではありませんので、ご留意下さい。

1 G - 0 8 吸入製剤：微粒子の空気力学的評価

2
3 この試験は吸入製剤から発生するエアゾールの微粒子特性を測定するものである。

4
5 この試験は以下のいずれかの装置や試験手順に従って行われる。もし正当な理由や認可
6 があれば、修正された装置、あるいは試験手順を使用することができる。

7 8 **ステージの測定**

9 カスケードインパクターの製造業者は、エアゾールとしてインパクターを通過する粒子
10 や液滴の空気力学的粒子径と、ステージの回収効率との関係により、各々のインパクショ
11 ンステージの分級特性の絶対的なキャリブレーションを提供する。

12 キャリブレーションは、噴出口の寸法、空間的配置、回収部分の表面やインパクターを
13 流れる空気流量といった特性を調べることである。噴出口は時間とともに腐食したり、す
14 り減ることがあるので、インパクションステージのキャリブレーションを決定ずけている
15 各々のステージの限界寸法は、定期的に測定されなければならない。この一連の作業は、
16 反復的なキャリブレーション（標準エアゾールを用いた）に代わるステージの測定として
17 知られており、規格に適合するデバイスのみが、吸入剤の製造に用いられることを保証す
18 る。この作業は装置の限界寸法の測定と調整である。その他の、バリデートされ、正当化
19 された方法も使用できる。

20 21 **再飛散**

22 薬物の回収量に影響を与える微粒子の再飛散(上部から下部のインパクションステージへ
23 の)を最小化する方法が選択されるべきである。再飛散を最小化するために、試料の噴射
24 回数を最少とすること、表面をコーティングした粒子捕集部を使用すること、及び複数回
25 噴射法のときはより少ない噴射回数の結果と統計的に類似した結果を与えることを証明す
26 ることなどの方法を使用することができる。

27 装置Dや装置Eでは、それぞれのプレートを、グリセロール、シリコン油あるいは類似
28 の高粘度の液体で、一般的には揮発性の溶媒から沈着させることによりコーティングする。
29 プレートコーティングはバリデーションの一部でなければならないが、正当性があり、認
30 可されれば、省略することができる。再飛散を避けることができない場合には、用いる薬
31 物量や、薬物適用の間隔、カスケードインパクターに空気を流す時間は標準化されるべき
32 である。このような状況下では、インパクションデータを示すことでインパクターのキャ
33 リブレーションの妥当性を推測するべきでない(例えば、空気力学的粒子径の範囲を特別
34 なステージで回収された薬物量で評価するべきではない)。

35 36 **ステージ間の薬物損失(ウォールロス)**

37 ウォールロス試験法設定やバリデーションでは考慮されるべきである。もし影響を与
 38 える量であれば、コントロールされるべきである。ウォールロスには、インパクターの種
 39 類、操作条件、製剤のタイプ、インパクターへの充填量などに含まれる多くの要因が影響
 40 する。空気力学的粒子径の計算にウォールロスをもどのように表現するかはそれぞれのステ
 41 ージにおけるウォールロスの程度と変動に基づいて判断されるべきである。例えば、ウォ
 42 ールロスが低い、あるいは変動が低い場合は、回収プレートの薬物量の定量のみが要求さ
 43 れる。ウォールロスが高い、あるいは変動が大きい場合は、ウォールロスを分離して回収
 44 すべきである。

45

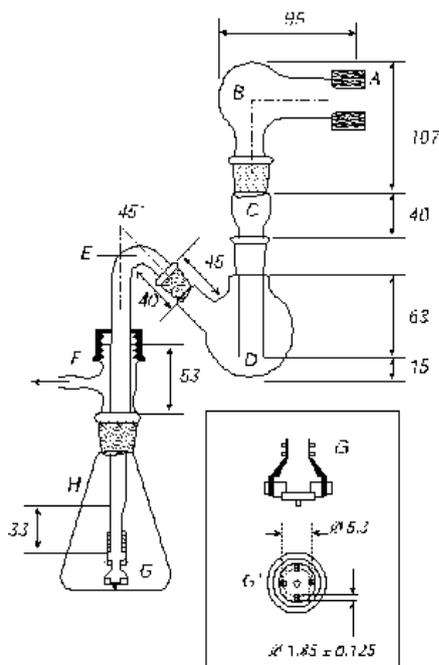
46 マスバランス

47 粒度分布に加え、良好な分析が行われたことを示すためには、デバイスから噴射された
 48 量、すなわちインダクションポートとカスケードインパクター装置で捕足され、測定され
 49 た量が、期待値に対して許容範囲内にあることを確認するため、マスバランスをとること
 50 が必要である。全ての構成部分から回収された総薬物量を、デバイスから放出された最小
 51 推奨薬物量の総量で除した値（物質バランス）が、送達量均一性試験で測定された平均
 52 最小推奨薬物量（送達量）の75%以上125%以下である。この試験は吸入デバイスの試
 53 験ではなく、試験結果の妥当性を保証するための試験である。

54

55 装置A（ガラスインピンジャー）

56 装置を図1に示す（表1を参照）。



57

58 図1 装置A：ガラスインピンジャー

59 寸法の単位はミリメートル（特に記載が無い限り、許容範囲は±1mmである）

60

61 表 1 . 図 1 の装置 A 用の部品の規格

62	コード	部品	詳細	寸法 *
63	A	マウスピースアダプター	アクチュエーターマウスピースに	
64			接続するゴム製のアダプター	
65				
66	B	スロート	改良した丸型フラスコ	50mL
67			- 磨りガラス製インレットソケット	29/32
68			磨りガラス製アウトレットコーン	24/29
69	C	ネック	改良したガラス製アダプター	
70			- 磨りガラス製インレットソケット	24/29
71			磨りガラス製アウトレットコーン	24/29
72			下部アウトレット部に入る高精度ガラス管	
73			内径	14
74			決められた口径と薄い肉厚のガラス製	
75			チューブ	
76			- 外径	17
77	D	上部衝突チャンバー	改良した丸型フラスコ	100mL
78			- 磨りガラス製インレットソケット	24/29
79			磨りガラス製アウトレットコーン	14/23
80	E	カップリングチューブ	通常の肉厚のガラス製チューブ	
81			磨りガラス製アウトレットコーン	14/23
82			屈曲部と上方部が垂直なチューブ	
83			- 外径	13
84			下方部垂直チューブ	
85			外径	8
86	F	ねじ山	プラスチック製キャップねじ	28/13
87		サイドアーム	シリコンゴム製リング	28/11
88		アダプター	PTFE 製ワッシャ	28/11
89			ガラス製ねじ山	
90			- ねじ山サイズ	28
91			吸入ポンプにつなぐためのサイドアーム	
92			- 最小内径	5
93	G	下部ジェットアッセンブリー	PTFE 製チューブによりカップリング	
94			チューブの垂直部分と接続している	
95			改良したポリプロピレン製フィルター	図 1 参照

96		ホルダー	
97		ジェットスパーサペグのついた直径 5.3mm	
98		の突き出した円盤状に、4つのジェットを	
99		中心に配置したアセタール円盤	10
100		ペグ径	2
101		ペグの突出部	2
102	H 下部衝突チャンバー	三角フラスコ	250mL
103		磨りガラス製インレットソケット	24/29

104

105 単位：mm (記載しない限り)

106

107 **ネブライザーの操作手順**

108 上部と下部の衝突チャンバーに、それぞれ 7mL と 30mL の適当な溶媒を入れる。
 109 すべての部品を接続した後、装置が垂直で、しっかり保持されていること、下部ジェット
 110 アセンブリのジェットスパーサーペグが下部衝突チャンバーの底に触れていることを
 111 確認する。フィルター (適当な孔径を有する) を装着した適当な吸引ポンプを装置の出口
 112 に接続し、装置内への吸入空気流量がスロートの入口で測定するとき、1 分間に $60 \pm 5L$ と
 113 なるように調節する。

114 ネブライザーのリザーバーに吸入液剤を入れ、これにマウスピースを装着し、アダプタ
 115 ーを用いてデバイスに接続する。

116 吸引ポンプのスイッチを入れ、10 秒後にネブライザーのスイッチを入れる。

117 特に正当な理由がない限り、60 秒後にネブライザーのスイッチを切り、5 秒間待ってか
 118 ら、装置の吸引ポンプのスイッチを切る。装置を分解し、上部衝突チャンバーの内側表面
 119 を洗浄し、メスフラスコに洗浄液を回収する。下部衝突チャンバーの内側表面を洗浄し、
 120 洗浄液を別のメスフラスコに集める。最後に、吸引ポンプの前に装着させたフィルターと
 121 下部衝突チャンバーとの接合部を洗浄し、下部衝突チャンバーから得られた洗浄液と合わ
 122 せる。二つのフラスコに回収された有効成分量をそれぞれ定量し、それぞれ装置の 2 つの
 123 部分の結果を有効成分の総量に対するパーセントとして表す。

124

125 **吸入エアゾール剤の操作手順**

126 アクチュエーターのアダプターをスロートとの端の位置に置き、深さ 10mm 程度挿入す
 127 る時、アクチュエーターのマウスピースがスロートの水平軸に合うように並べる。その後、
 128 加圧容器を装着するアクチュエーターの開口部が最も上にあり、装置の他の部分と同一垂
 129 直面上にあるようにする。

130 上部と下部の衝突チャンバーに、それぞれ 7mL と 30mL の適当な溶媒を入れる。

131 すべての部品を接続した後、装置が垂直で、しっかり保持されていること、下部ジェッ

132 トアッセンブリーのジェットスパーサーペグが下部衝突チャンバーの底に触れていること
133 を確認する。適当な吸引ポンプを装置の出口に接続する。装置内への吸入空気流量がスロ
134 ートの入口で測定するとき、1分間に $60 \pm 5L$ となるように調節する。

135 吸入製剤の定量バルブ内に予め吸入製剤を入れておくために、5 秒間振盪した後、空気中
136 に 1 回噴霧する。さらに 5 秒以上経過した後、再度振盪・噴霧操作を行う。この操作をさ
137 らに 3 回繰り返す。

138 約 5 秒間振盪した後、吸引ポンプのスイッチを入れ、アクチュエーターのマウスピース
139 の端をアダプターに接続し、直ちに 1 回噴霧する。アダプターから吸入製剤を取り外す。5
140 秒以上振盪した後、アクチュエーターのマウスピースの端をアダプターに再び取り付け、
141 再び噴霧する。噴霧操作を繰り返し行う。噴霧回数ができる限り少なくし、通例、10 回を
142 超えない回数とする。最後の噴霧を終了した後、5 秒以上待ち、吸引ポンプのスイッチを切
143 る。装置を分解する。

144 下部衝突チャンバーに接続されたインレットチューブの内側とチャンバーに差し込まれ
145 ていたチューブの外側表面を適当な溶媒で洗浄し、下部衝突チャンバー内に洗浄液を回収
146 する。この溶液中の有効成分を定量する。噴霧当たりの下部衝突チャンバーに捕集された
147 有効成分量を計算し、表示薬物量に対するパーセントとして表す。

148

149

微粒子量と粒子径分布

150

151 **装置C マルチステージリキッドインピンジャー**

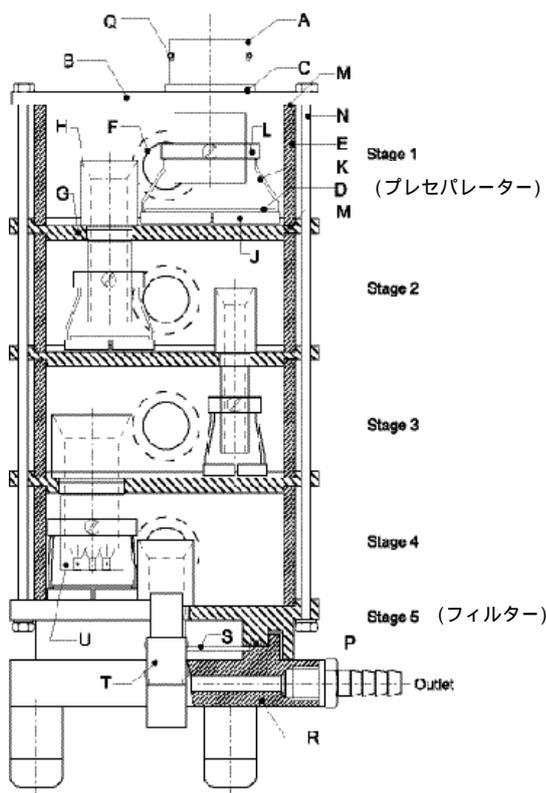
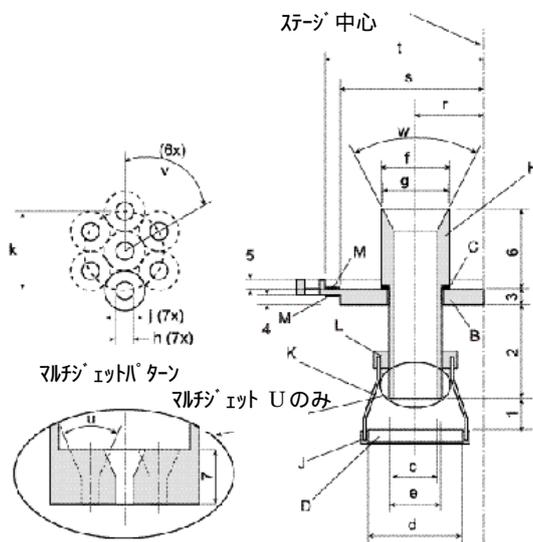


図 4 . - 装置 C : マルチステージリキッドインピンジャー

152

153

154



155

図 5 - 装置 C : ジェットチューブと衝突板の詳細 挿入図はステージ 4 へ誘導するマルチジェットチューブ U の終端部を示す (数字と小文字は表 3 を参照 , 大文字は図 4 を参照)

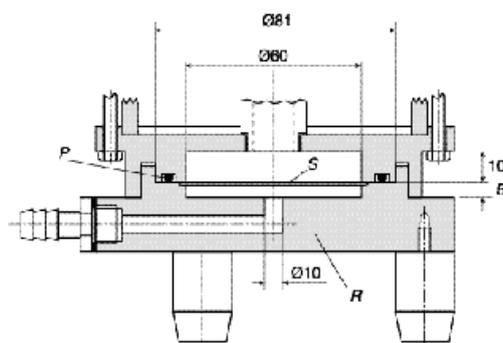
158

マルチステージリキッドインピンジャーは、図 4~6 に示すように衝突ステージ 1 (プレセパレーター) , 2 , 3 , 4 及び組み立てられたフィルターステージ (ステージ 5) から構成

160

161 されている．衝突ステージは、衝突板（D）付きの金属製インレットジェットチューブ
 162 （A）が上部の水平金属製隔壁（B）を突き抜けている構造となっている．サンプリング
 163 ポート（F）付きガラスシリンダー（E）はステージの垂直壁を形成し、そして下部の水
 164 平金属製隔壁（G）を貫くチューブ（H）が次の下部ステージとを接続している．ステ
 165 ジ4に入るチューブ（U）の終端部はマルチジェット構造となっている．衝突板（D）は、
 166 ジェットチューブ上に固定されたスリーブ（L）に二本のワイヤーで留められた金属フレ
 167 ーム（J）中にしっかり固定されている．衝突板の水平面はジェットチューブの軸に対し
 168 て垂直で、かつチューブの中心軸が衝突板の中心に来るように設置される．衝突板の上部
 169 表面は、金属製フレームの端より僅かに上に出ている．水平隔壁の周辺部の窪みに合わせ
 170 てガラスシリンダーの設置位置を決める．水平隔壁とガラスシリンダーはガスケット（M）
 171 でシールされており、6個のボルト（N）で一緒に留められる．サンプリングポートにはス
 172 トッパーで栓をする．ステージ4の下の隔壁の底部側（裏側）には、フィルターホルダー
 173 に置かれたフィルターの端をシールするためのゴム製のOリング（P）を取り付けるため
 174 の同心円の突起部がある．フィルターホルダー（R）は同心円の凹部（くぼみ）を有する
 175 鉢状になっており、そこに穴の開いたフィルターサポート（S）をはみ出さないようにはめ
 176 る．フィルターホルダーは、直径76mm径フィルター用の寸法になっている．組み立てら
 177 れた衝突ステージ部分は、2個のスナップロック（T）によりフィルターホルダーの上に固
 178 定される．インダクションポート（図7参照）をインピンジャーのステージ1のインレ
 179 トジェットチューブの上に接続する．ジェットチューブのゴム製Oリングは、インダクシ
 180 ョンポートと接続部の気密性を保つ．吸入器とインダクションポートとの間の気密性を保
 181 持するために適当なマウスピースアダプター用いる．吸入器のマウスピースの前面はイン
 182 ダクションポートの前面と同じ高さになっていなければならない．

183



184

185

186 図6 - 装置C：フィルターステージ（ステージ5）の詳細．数値は寸法を示す（：直径）．
 187 大文字は表2を参照．特に記載がない限り寸法の単位はミリメートル

188

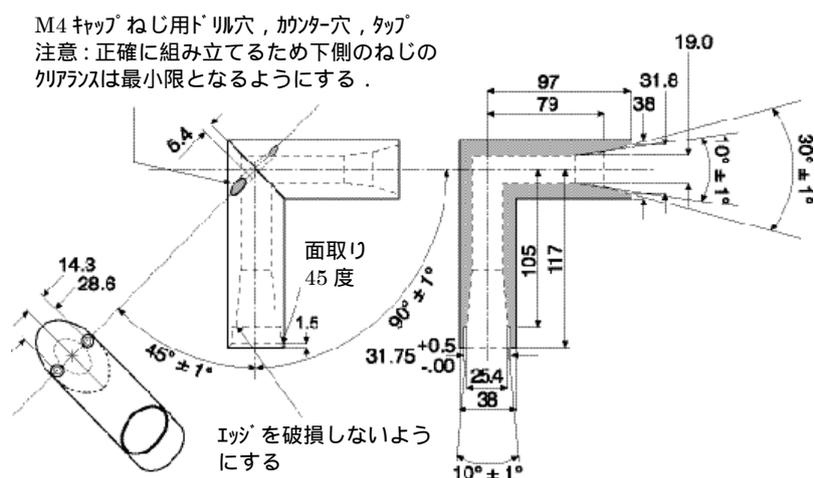
189

表2． - 図4～6に示した装置C用の構成部品の規格

コード*	部品	詳細	寸法**
A,H	ジェットチューブ	金属チューブはガスケット (C) でシールされた分離壁上にねじで固定し , 内部表面は研磨してある	図 5 参照
B,G	隔壁	金属円盤 直径 厚さ	120 表 5 参照
C	ガスケット	例えば PTFE など	ジェットチューブに合わせる
D	衝突板	無孔性の焼結ガラス盤 直径	図 5 参照
E	ガラスシリンダー	平面に研磨したカットガラスチューブ ガスケットを含んだ高さ 外径 -壁の厚さ サンプリングポート (F) の直径 サンプリング部のストッパー	46 100 3.5 18 ISO24/25
J	金属フレーム	スリット付きの L 字型輪郭の円型フレーム 直径 高さ 水平部分の厚さ 垂直部分の厚さ	衝突板に合わせる 4 0.5 2
K	ワイヤー	金属フレームとスリーブと連結するスチール製のワイヤー (各フレームにつき 2 つ) -直径	1
L	スリーブ	ねじでジェットチューブに固定された金属スリーブ 直径 高さ 厚さ	ジェットチューブに合わせる 6 5
M	ガスケット	例えばシリコンなど	ガラスシリンダーに合わせる
N	ボルト	ナット付きの金属ボルト (6 対) 長さ 直径	205 4
P	O-リング	ゴム製の O-リング 直径 × 厚さ	66.34 × 2.62

Q	O-リング	ゴム製の O-リング 直径×厚さ	29.1×1.6
R	フィルターホルダー	スタンド及び出口付きの金属ハウジング	図 6 参照
S	フィルターサポート	穴の開いた金属シート 直径 孔径 孔の間隔 (中心点)	65 3 4
T	スナップロック		
U	マルチジェットチューブ	ジェットチューブ (H) 末端に付いているマルチ ジェット	挿入図 5 参照
*図 4 参照 **特記がない限り ISO2768-m に従った公差で、単位はミリメートルで計測			

190



漏れが無いようにしっかり接続する。

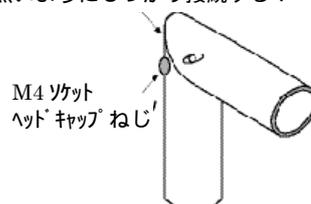


図 4 クラウドの等角投影図

191

192

注意点

193

(1) 材質はアルミニウム、ステンレススチールあるいはその他適当な素材

194

(2) 38 mm の棒材から機械加工する。

195

(3) 棒材に 19 mm の孔を通す

196

(4) 示されるように正確に 45 度にチューブを切断

- 197 (5) 穴の内側とテーパ部は滑面であり，表面粗度 Ra は約 $0.4 \mu\text{m}$ である．
 198 (6) 液体が漏れないように接合部分を加工する．
 199 (7) 内径 19 mm の孔を一致させ，M4×0.7 ねじ山の穴をあけるため
 200 に，装置を固定する．斜め継ぎ口の内径において実質的に不一致
 201 があってはならない．

図 7.-インダクションポート

特に記載がない限り寸法の単位はミリメートル

吸入エアゾール剤の操作手順

207 有効成分を溶解することのできる溶媒 20 mL を 1 から 4 の各ステージに入れ，栓をする．
 208 装置を傾けて栓を濡らし，これよって，静電気を取り除く．有効成分を定量的に捕集でき
 209 る適当なフィルターをステージ 5 に置き，装置を組み立てる．吸入器のマウスピースの端
 210 が挿入するときインダクションポートの水平軸に並ぶように，適切なマウスピースアダプ
 211 ターをインダクションポートの端に取り付ける．吸入器のマウスピースの前面がインダク
 212 ションポートの前面と同一平面でなければならない．吸入器をマウスピースアダプターに
 213 取り付けるとき，実際の使用時と同じ向きにする．適当な吸引ポンプを装置の出口に接続
 214 し，インダクションポートの入口での空気流量が $30 \text{ L/分} (\pm 5\%)$ と計測されるように，装
 215 置を通る空気流量を調整する．吸引ポンプのスイッチを切る．

表 3.-装置 C の衝突板付きジェットチューブの寸法(1)

種類	コード ⁽²⁾	ステージ 1	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	フィルター (ステージ 5)
長さ (幅)	1	9.5 (-.0+.5)	5.5 (-.0+.5)	4.0 (-.0+.5)	6.0 (-.0+.5)	n.a.
長さ (幅)	2	26	31	33	30.5	0
長さ (幅)	3	8	5	5	5	5
長さ (幅)	4	3	3	3	3	n.a.
長さ (幅)	5	0	3	3	3	3
長さ (幅)	6 ⁽³⁾	20	25	25	25	25
長さ (幅)	7	n.a.	n.a.	n.a.	8.5	n.a.
直径	c	25	14	8.0(±.1)	21	14
直径	d	50	30	20	30	n.a.
直径	e	27.9	16.5	10.5	23.9	n.a.
直径	f	31.75(-.0+.5)	22	14	31	22
直径	g	25.4	21	13	30	21
直径	h	n.a.	n.a.	n.a.	2.70(±.5)	n.a.

直径	j	n.a.	n.a.	n.a	6.3	n.a.
直径	k	n.a.	n.a.	n.a	12.6	n.a.
半径 ⁽⁴⁾	r	16	22	27	28.5	0
半径	s	46	46	46	46	n.a.
半径	t	n.a.	50	50	50	50
角度	w	10 °	53 °	53 °	53 °	53 °
角度	u	n.a.	n.a.	n.a.	45 °	n.a.
角度	v	n.a.	n.a.	n.a.	60 °	n.a.
(1) 特に記載の無い限り , ISO2768-m に従った公差で単位はミリメートルで測定 .						
(2) 図 5 を参照 .						
(3) ガasketを含む .						
(4) ステージ部分の相対的中心線 .						
n.a. : 該当無し						

218

219 患者用取扱説明書に特に記載が無ければ , 5 秒間吸入器を振とうし , 廃棄を目的に 1 回噴
 220 霧する . 装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ , 吸入器のマウスピースの先端をア
 221 ダプターに挿入し , 装置内に吸入剤を噴霧し , 完全な噴霧を確保するために十分な時間 ,
 222 吸入器を作動し続ける . 5 秒間待ってから取り付けられている吸入器をアダプターから外す .
 223 この手順を繰り返す . 噴霧回数はできる限り少なくし , 通例 , 10 回を超えない回数とする .
 224 噴霧回数は微細粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする . 最終噴霧の後 , 5 秒
 225 間待機し , 吸引ポンプのスイッチを切る .

226 装置のフィルターステージを解体する . 注意してフィルターを取り出し , 有効成分を適
 227 量の溶媒中に抽出する . 装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り
 228 外し , 有効成分を適量の溶媒中に抽出する . 必要であれば , ステージ 1 へのインレットジ
 229 ェットチューブ内を溶媒で洗浄しステージ 1 内に洗い流す . 各ステージ間で液体の移動
 230 がないよう注意しながら装置を傾けたり , 回転させたりして , 上部 4 段のステージそれぞ
 231 れの内壁及び捕集板から有効成分を各ステージの溶媒中に抽出する .

232 適当な分析方法を用い , それぞれ所定量の溶媒中に含まれる有効成分を定量する .

233 微粒子量を計算する . (計算の項を参照)

234

235 吸入粉末剤の操作手順

236 有効成分を定量的に捕集できる抵抗の小さい適当なフィルターをステージ 5 に置き , 装
 237 置を組み立てる . 図 8. と表 4. に示されたスキームに従い装置を流路システムに接続する .
 238 特別な指定が無い限り , 送達薬物量の均一性試験で用いられる吸入流量 Q_{out} , 即ち吸入器
 239 のマウスピースから装置を通過する空気量は 4 L で試験を実施する .

240

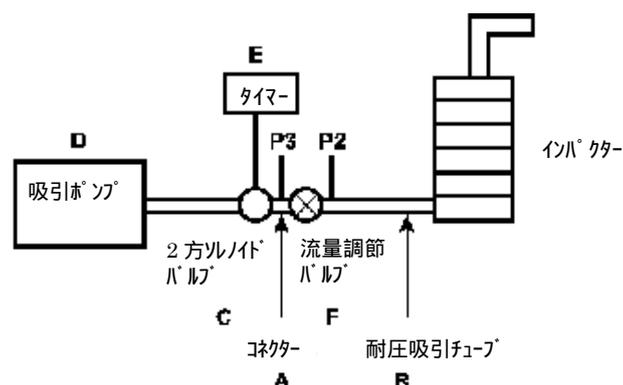


図 8 吸入粉末剤評価用試験装置の構成

表 4. 図 8 の構成部分の規格

コード*	部品	詳細
A	コネクター	内径 ≥ 8 mm, 短い金属の連結部, P3 への細い分岐付き
B	吸引チューブ	内径 ≥ 8 mm, 内容量 25 ± 5 ml の適当な長さのチューブ
C	2 方ソレノイドバルブ	内径 ≥ 8 mm の最小気流抵抗オリフィスで 開口時間が 100 ms 以下の 2 方, 2 ポートソレノイドバルブ(例えば type256-A08, Burkert GmbH, D-74653 Ingelfingen あるいは同型の装置)
D	吸引ポンプ	吸引ポンプは吸入粉末装置をマウスピースアダプターに接続した状態で所定流量で装置内を吸引できるものを用いる(例えば製品型番 1023, 1423 あるいは 2565 型 Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI49022 又は同型). 吸引ポンプの必要能力を最小にするために, 吸引ポンプを短く太い(内径 ≥ 10 mm)吸引チューブとコネクターで 2 方ソレノイドバルブに連結する.
E	タイマー	必要な時間 2 方ソレノイドバルブを駆動することができるタイマー(例えば G814 型 RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK 又は同型の装置)
P2 P3	圧力計	絶対圧変換機によって定常流量状態で測定する
F	流量調節バルブ	最大 $C_v \geq 1$ で制御可能な調節バルブ(例えば 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX31 1NP, UK) あるいは同型機

246

247

248

249

流量計をインダクションポートに接続する。流出する体積流量で校正されている流量計を用いるか、または流出する体積流量 (Q_{out}) を理想気体の法則を用いて計算する。もし用いる流量計が流入する体積流量 (Q_{in}) について校正されている場合は、以下の式を用いて

250 計算する .

$$251 \quad Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

252 P_0 = 大気圧

253 P = 流量計を通過する際低下した圧力

254

255 系内を通過する空気量が所定流速 Q_{out} (± 5%) で安定するよう流量調節バルブを調節す
256 る . 吸引ポンプのスイッチを切る . 流量調節バルブ内で臨界気流が発生していることを次
257 の手順に従って確認する .

258 吸入器を取り付け , 試験流量になったら調節バルブの両側での絶対圧力を測定する (図 8
259 の圧力読み取りポイント P2 , P3) . P3/P2 比が 0.5 以下ならば , 臨界気流が発生している
260 ことを示す . 臨界気流の発生が示されない場合は , より強力な吸引ポンプに換え , 試験流
261 速を再度測定する .

262 有効成分を溶解することのできる溶媒 20mL を装置の上部 4 段の各ステージに入れ , ス
263 トッパーで栓をする . 装置を傾けてストッパーを濡らし , これにより静電気を取り除く .

264 吸入器のマウスピースが挿入された時 , マウスピースがインダクションポートの水平軸
265 に沿って並んで装着できるように , インダクションポートの先端に適当なマウスピースア
266 ダプターを取り付ける . 吸入器のマウスピースの前面はインダクションポートの前面と水
267 平 (同じ高さ) になっていなければならない .

268 患者用取扱説明書に従って , 使用する吸入粉末剤を準備する . 2 方ソレノイドバルブ (電
269 磁弁) は閉じた状態で吸引ポンプのスイッチをいれ , マウスピースアダプターに吸入器の
270 マウスピースを取り付ける . 所定の時間 T (± 5%) バルブを開け , 装置内に粉末を放出す
271 る . この手順を繰り返す . 放出回数は最少とし , 通例 , 10 回を超えない回数とする . 放出
272 回数は微細粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数とする .

273 装置からフィルターステージを取り外す . 注意してフィルターを取り出し , 適量の溶媒
274 中に有効成分を抽出する . 装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取
275 り外し , 有効成分を適量の溶媒中に抽出する . 必要であれば , ステージ 1 へのインレット
276 ジェットチューブ内を溶媒で洗浄しステージ 1 内に洗い流す . 各ステージ間で溶媒の移動
277 が無いか確認しながら , 注意して装置を傾けたり , 回転させたりして , 上部 4 段のステー
278 ジのそれぞれの内壁や捕集板に捕集された有効成分を , 各ステージの溶媒中に抽出する .

279 適切な分析方法を用い , それぞれの溶媒中に含まれる有効成分の量を測定する .

280 微粒子量を計算する . (計算の項を参照)

281

282 装置 D – アンダー - センカスケードインパクター

283 アンダーセン 1ACFM 非生物性粒子用カスケードインパクターは , 8 つのステージとその
284 後ろに設けられたフィルターで構成されている . 装置の材質には , アルミニウムあるいは

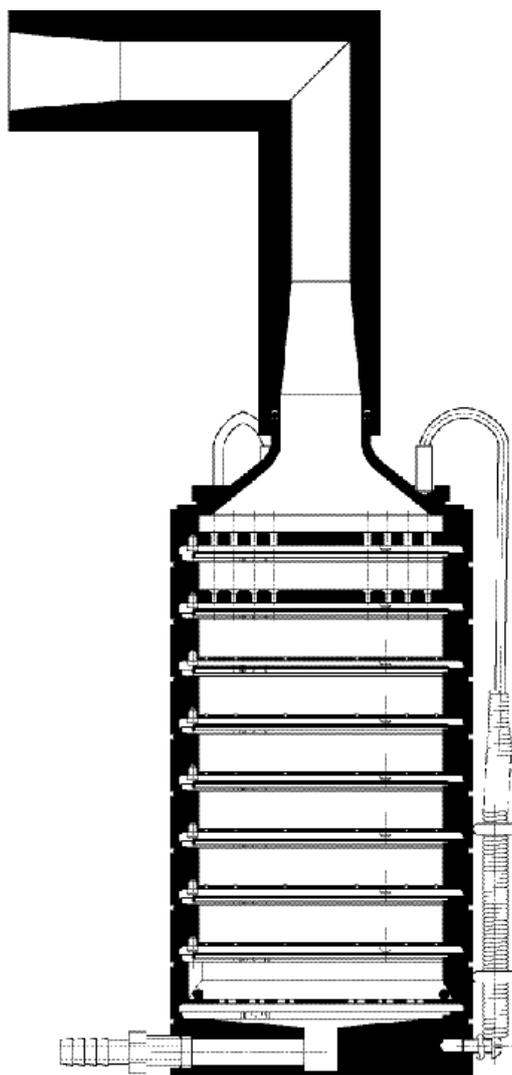
285 ステンレス，その他の適したものが使用されている．各ステージは留め具で固定され，
 286 また O-リングによってシールされている．装置 D の製造会社によって提供された限界寸法
 287 を表 5 に示す．使用時は細孔の閉塞又は摩耗がおこるかもしれない．使用時における細孔
 288 寸法の許容できる範囲を明らかにしておく必要がある．吸入エアゾール剤に用いる装置の
 289 構成を図 9 に示す．インパクターのエントリーコーンは，インダクションポート（図 7 を
 290 参照）に接続する．吸入器とインダクションポート間で気密性を確保するために適当なマ
 291 ウスピースアダプターを用いる．このときの吸入器のマウスピースの前面がインダクシ
 292 ョンポートの前面と同一平面でなければならない．

293 粉末吸入器の評価の場合には，吸入できない大きな粉体の塊を捕集するためのプレセパ
 294 レーターをトップステージの上に取り付ける．このとき，プレセパレーターをインダクシ
 295 ョンポートに接続するために，図 10a に示すプレセパレーターのトップを用いる．インパ
 296 クター内の流量を，高流量で使用するには，インパクターを吸引システムに連結するた
 297 めに使用する出口のニップルの内径が 8 mm 又はそれ以上のものを用いる．

298

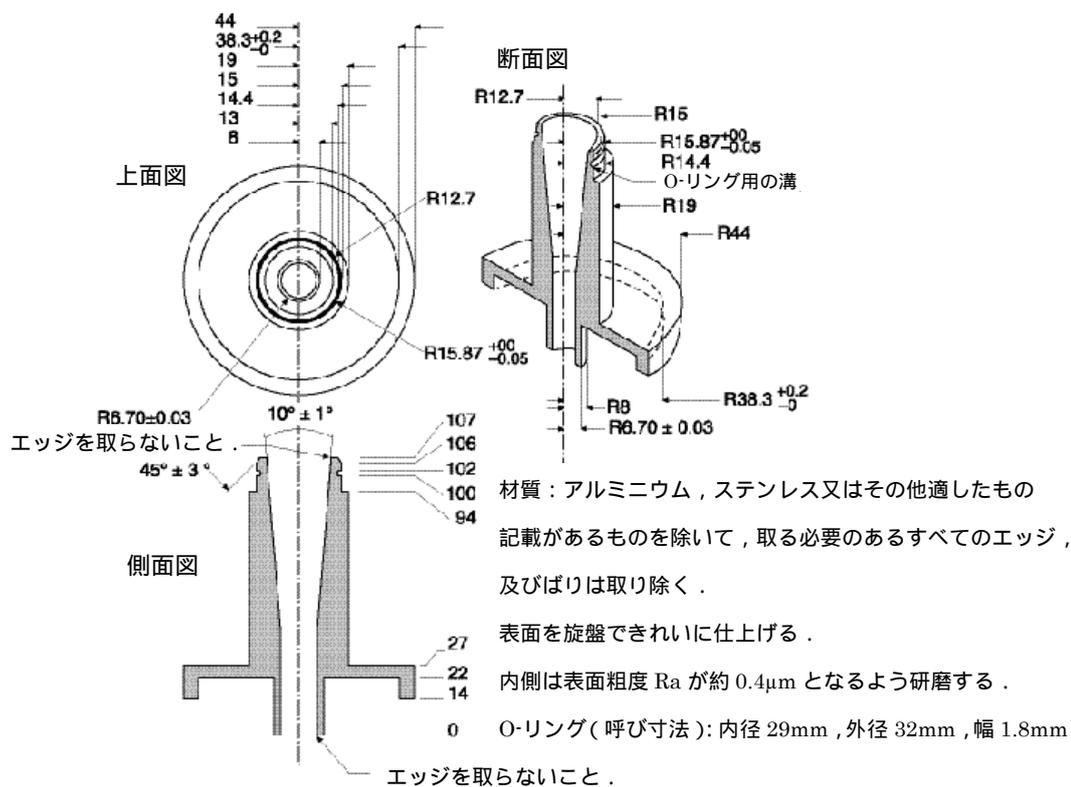
表 5．装置 D の限界寸法

詳細	数値	寸法(mm)
ステージ 0 ノズル径	96	2.55 ± 0.025
ステージ 1 ノズル径	96	1.89 ± 0.025
ステージ 2 ノズル径	400	0.914 ± 0.0127
ステージ 3 ノズル径	400	0.711 ± 0.0127
ステージ 4 ノズル径	400	0.533 ± 0.0127
ステージ 5 ノズル径	400	0.343 ± 0.0127
ステージ 6 ノズル径	400	0.254 ± 0.0127
ステージ 7 ノズル径	201	0.254 ± 0.0127



299
300

図 9 . 吸入エアゾール剤用アンダーセンカスケードインパクター

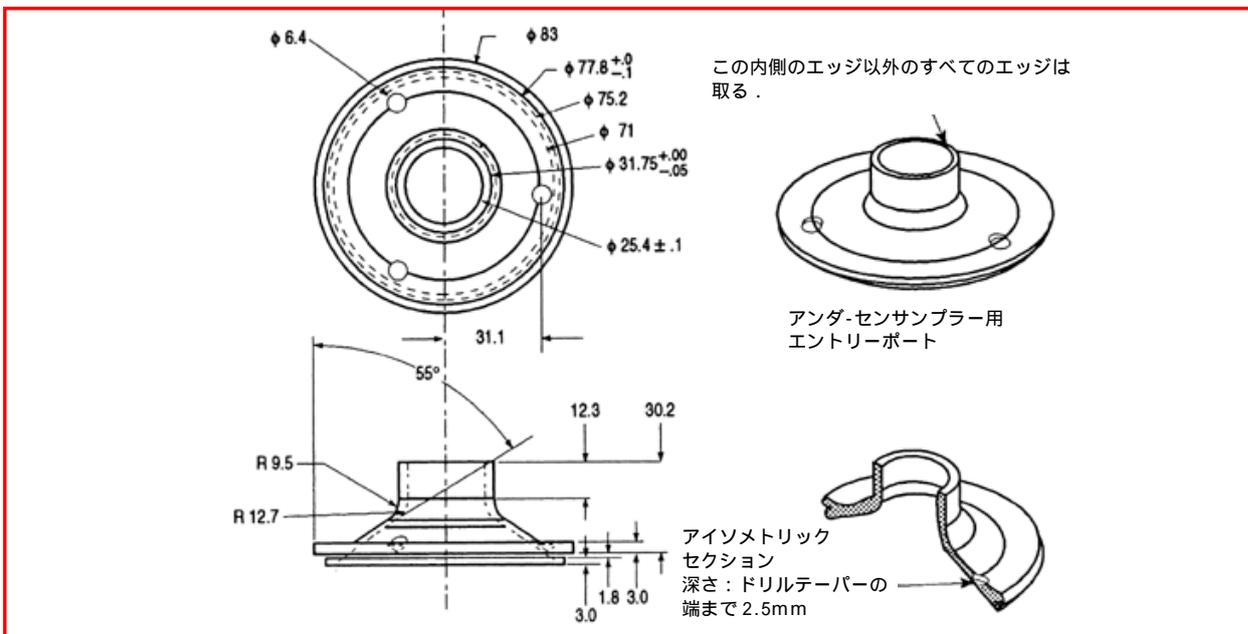


301

302 図 10a .インダクションポートに連結するアンダーセンプレセパレーター用トップの詳細図

303

特に記載がない限り，寸法の単位はミリメートル



304

305 図 10b .プレセパレーターを用いない場合のアンダーセンカスケードインパクターにインダ

306 クションポートを連結させるためのエントランスコーンの詳細図．材質はアルミニウム，
307 ステンレス，その他適当なものであること．表面粗さ (Ra) は約 0.4 μm であること．特に
308 記載がない限り，寸法の単位はミリメートル

309 吸入エアゾール剤の操作手順

310 適当なフィルターを装着してアンダーセンインパクターを組み立てる．系が気密である
311 ことを確認する．この点は，装置メーカーの取扱説明書に従う．吸入器のマウスピースの
312 端が挿入するときインダクションポートの水平軸に並ぶように，適切なマウスピースアダ
313 プターをインダクションポートの端に取り付ける．吸入器のマウスピースの前面がインダ
314 クションポートの前面と同一平面でなければならない．吸入器をマウスピースアダプター
315 に取り付けるとき，実際の使用時と同じ向きにする．適当な吸引ポンプを装置の出口に接
316 続し，吸入流量を調整する．このとき，インダクションポートの入口で測定した吸入流量
317 が毎分 28.3 L ($\pm 5\%$) となるようにする．吸引ポンプのスイッチを切る．

318 患者用取扱説明書に特に記載が無ければ，5 秒間吸入器を振とうした後，1 回捨て噴霧
319 をする．装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ，吸入器のマウスピースの端をアダ
320 プターに接続し，装置内に噴霧する．完全に噴霧させるため，十分な時間バルブを押し続
321 ける．5 秒間待った後，アダプターから吸入器を取り外す．この手順を繰り返す．噴霧
322 回数はできる限り少なくし，通例，10 回を超えない回数とし，噴霧回数は微粒子量が正確
323 かつ精密に定量できる十分な回数とする．最後の噴霧が終了したら，5 秒間待ち吸引ポンプ
324 のスイッチを切る．

325 装置を分解し，フィルターを注意深く取り外し，適量の溶媒中に有効成分を抽出する．
326 装置からインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し，有効成分を適量の
327 溶媒中に抽出する．さらに各ステージの内壁と捕集板から有効成分を適量の溶媒中に抽出
328 する．

329 適当な分析法を用いて，各溶媒中に含まれる有効成分を定量する．

330 微粒子量を計算する (計算の項を参照) ．

331

332 吸入粉末剤の操作手順

333 この装置を用いて毎分 28.3 L 以外の流量で実施したときの各ステージにおける空気力学
334 的カットオフ径に関しては，現時点では十分に確立されていない．毎分 28.3 L 以外の流量
335 を選択する場合，使用者は，選択した条件におけるインパクターの使用が妥当であること
336 を示し，バリデートしなければならない．

337 プレセパレーターと適当なフィルターを装着してアンダーセンインパクターを組み立て，
338 系が気密であることを確認する．製品の特性によっては，正当な理由があり，承認されて
339 いれば，プレセパレーターは省略することができる．もし適正な理由があれば，高流量で
340 計測を実施する際には，ステージ 6 と 7 も省略できる．プレセパレーターは，プレートと

341 同様の方法でコートするか、10 mL の適当な溶媒を入れておく。図 8 及び表 4 に明示され
342 たスキームに従って、装置を流路システムに接続する。

343 別に規定するもののほか、送達量の均一性試験で用いられる吸入器のマウスピースから
344 装置を通過する空気量 4 L の吸入流量 Q_{out} で試験を行う。

345 流量計をインダクションポートに接続する。流量計を流出する体積流量でキャリブレー
346 トするか、理想気体の法則を用いて流量計を流出する体積流量 (Q_{out}) を計算する。流入
347 する気体の体積流量 (Q_{in}) に基づきキャリブレートされた流量計については以下の式を用
348 いる。

$$349 \quad Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

P_0 = 大気圧

ΔP = 流量計による圧力降下

350 系内を通過する空気量が所定速度 Q_{out} (±5 パーセント) で定常状態になるように、流量
351 調節バルブを調節する。装置 C に記載された手順に従って、流量調節バルブ内が臨界流量
352 となっていることを確認する。吸引ポンプのスイッチを切る。

353 吸入器のマウスピースの端が挿入するときインダクションポートの水平軸に並ぶように、
354 適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。吸入器のマウ
355 スピースの前面がインダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器を
356 マウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。

357 患者用取扱説明書に従って、粉末吸入器を準備する。2 方ソレノイドバルブは閉じておき、
358 吸引ポンプを作動させる。吸入器のマウスピースをマウスピースアダプターに取り付ける。
359 所定の T (±5%) 時間バルブを開け、装置内に粉末を放出させる。この放出手順を繰り返
360 し行う。放出回数はできる限り少なくし、通例、10 回を越えない回数とし、微粒子量が正
361 確かつ精密に定量できる十分な回数とする。

362 装置を分解し、フィルターを注意深く取り外し、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。
363 装置からプレセパレーター、インダクションポートそしてマウスピースアダプターを取り
364 はずし、有効成分を適量の溶媒中に抽出する。さらに装置の各ステージの内壁と捕集板か
365 ら薬物を適量の溶媒中に抽出する。

366 適当な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分を定量する。

367 微粒子量を計算する (計算の項を参照) 。

368

369 装置 E

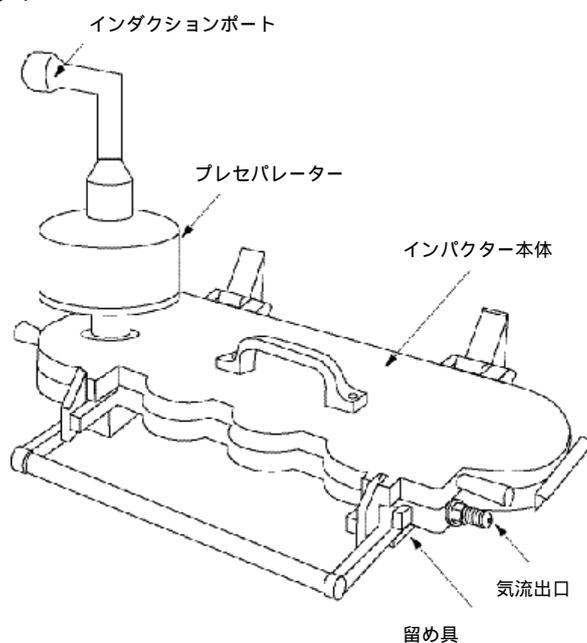
370 装置 E は 7 つのステージ及びマイクロオリフィスコレクター (MOC) から構成されるカ
371 スケードインパクトである。毎分 30 ~ 100 L の流量域での捕集効率が 50% となるカット

372 オフ径 (D50 値) は $0.24 \sim 11.7 \mu\text{m}$ の範囲にあり , この範囲は対数目盛で等間隔に区切ら
 373 れる . 上記の流量域では , 常に少なくとも 5 段のステージが $0.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ の D50 値を有す
 374 る . 各ステージとも捕集効率曲線はシャープな形状となるため , ステージ間の重なりは最
 375 小である .

376 装置の材質には , アルミニウム , ステンレススチールあるいはその他適した材質が使用
 377 される .

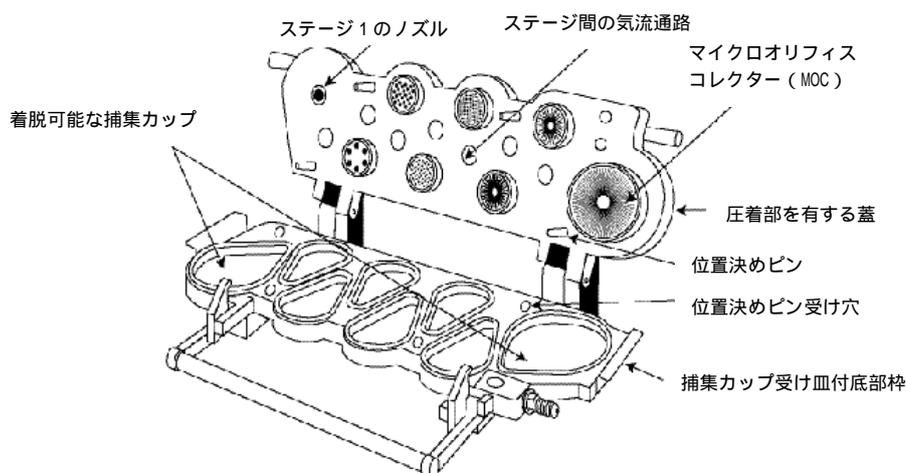
378 インパクターは , 着脱可能な捕集カップをすべて同一平面上に配した構造をもつ (図 11
 379 ~ 14) . インパクターは , 次の 3 つの主要部分から構成されている : 捕集カップを保持して
 380 いる下部フレーム部 , ジェットノズルを保持しているシールボディ及びステージ間の気流
 381 通路を含む蓋部 (図 11 及び 12) . 最初のステージを除くすべてのステージでマルチプルノ
 382 ズルが使われている (図 13) . 気流は , のこぎり歯状にインパクターを通過する .

383 限界寸法を表 6 に示す .



384

385 図 11 . 装置 E (プレセパレーターが装着されている状態)



386

387

図 12 . 装置 E の構成部品

388 通常操作において、シールボディ部と蓋部は単一のアセンブリとして一体化している。
 389 捕集カップへのアクセスは、吸入剤試験の終了時にこのアセンブリを開くことで可能になる。
 390 カップはサポートトレイに置かれているため、トレイを取り外すとすべてのカップが
 391 インパクターから同時に取り除かれる。

392 図 7 で定義した内径（気流通路）を有するインダクションポートをインパクター入口に
 393 接続する。必要であれば（吸入粉末剤の評価など）プレセパレーターの追加も可能で、そ
 394 の際にはインダクションポートとインパクターの間にプレセパレーターを取り付ける。吸
 395 入器とインダクションポート間の気密性を確保するために、適当なマウスピースアダプタ
 396 ーを用いる。

397 装置 E は末端にマイクロオリフィスコレクター（MOC）を含んでいるため、ほとんどの
 398 製剤では最終フィルターの必要性がない。このことは分析法バリデーションにより確認済
 399 みである。MOC は、通常 4032 個の穴が設けられた衝突板で、それぞれの穴の直径は約 70
 400 μm である。インパクターのステージ 7 で捕集されなかった粒子のほとんどは MOC 下方の
 401 カップ表面に捕集される。インパクターを毎分 60 L の流量で操作するとき、MOC は粒径
 402 $0.14 \mu\text{m}$ の粒子に対して 80% の捕集能力を持つ。MOC でも捕集されないような粒子がかな
 403 りの割合を占める製剤では、MOC を代替する又は MOC の下流に置いて使用するフィルタ
 404 ーホルダー（ガラス繊維フィルターが適している）がオプションとして用意されている。

405 吸入エアゾール製剤の操作手順

406 カップトレイの開口部にカップを置く。下部フレームにトレイを差し込み、所定の位置
 407 まで下げる。シールボディと一体化したインパクターの蓋部を閉じた後、システムの気密
 408 性を確保するためにハンドルを操作してインパクター全体を固定する。

409 図 7 で定義した内径（気流通路）を有するインダクションポートをインパクター入口に
 410 接続する。吸入器のマウスピースの端が挿入するときインダクションポートの水平軸に並
 411 ぶように、適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。吸

412 入器のマウスピースの前面がインダクションポートの前面と同一平面でなければならない。
 413 吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。適
 414 当な吸引ポンプを装置に接続し、吸入流量を調整する。このとき、インダクションポート
 415 の入口で測定した吸入流量が毎分 30 L (±5%) となるように調整する。吸引ポンプのスィ
 416 ッチを切る。

417

表 6 . 装置 E の限界寸法

詳細	寸法 (mm)
プレセパレーター (寸法 a - 図 15 参照)	12.8 ± 0.05
ステージ 1* ノズル径	14.3 ± 0.05
ステージ 2* ノズル径	4.88 ± 0.04
ステージ 3* ノズル径	2.185 ± 0.02
ステージ 4* ノズル径	1.207 ± 0.01
ステージ 5* ノズル径	0.608 ± 0.01
ステージ 6* ノズル径	0.323 ± 0.01
ステージ 7* ノズル径	0.206 ± 0.01
MOC*	約 0.070
カップの深さ (寸法 b - 図 14 参照)	14.625 ± 0.10
捕集カップの表面粗さ (Ra)	0.5 - 2 μm
ステージ 1 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	0 ± 1.18
ステージ 2 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	5.236 ± 0.736
ステージ 3 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	8.445 ± 0.410
ステージ 4 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	11.379 ± 0.237
ステージ 5 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	13.176 ± 0.341
ステージ 6 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	13.999 ± 0.071
ステージ 7 ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	14.000 ± 0.071
MOC ノズルからシールボディまでの距離** - 寸法 c	14.429 to 14.571
*図 13 参照	
**図 14 参照	

418

419

患者用の取扱説明書に特に記載が無ければ、5 秒間吸入器を振とうした後、1 回捨て噴霧

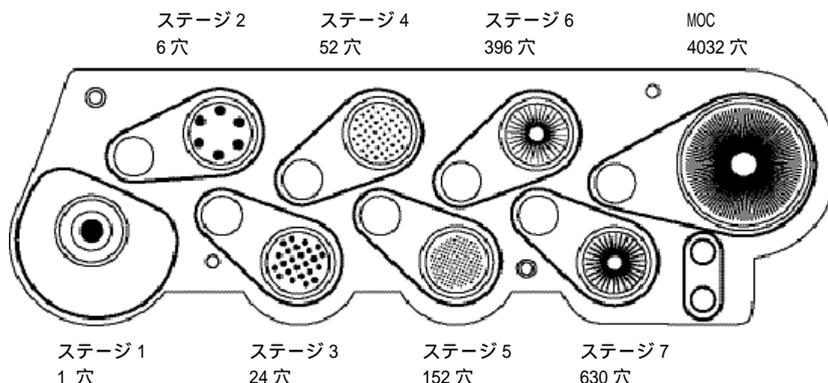
420 する．装置に接続した吸引ポンプのスイッチを入れ，吸入器のマウスピースの端をアダプ
 421 ターに接続し，装置内に噴霧する．完全に噴霧させるため，十分な時間バルブを押し続け
 422 る．

423 5 秒間待った後，組み立てた吸入器をアダプターから取り外す．この手順を繰り返し行う．
 424 噴霧回数にはできる限り少なくし，通例，10 回を超えない回数とし，微細微粒子量が正確か
 425 つ精密に定量できる十分な回数にする．最後の噴霧が終了したら，5 秒間待ち吸引ポンプの
 426 スイッチを切る．

427 次の手順で装置を分解し有効成分を回収する．装置からインダクションポートとマウス
 428 ピースアダプターを取り外し，適量の溶媒で沈着した有効成分を抽出して回収する．ハン
 429 ドルを元に戻し蓋を持ち上げてインパクターを開く．カップトレイを捕集カップと一緒に
 430 取り除き，各カップに捕集された有効成分を適量の溶媒中に抽出する．

431 適当な分析法を用いて，各溶媒中に含まれる有効成分を定量する．

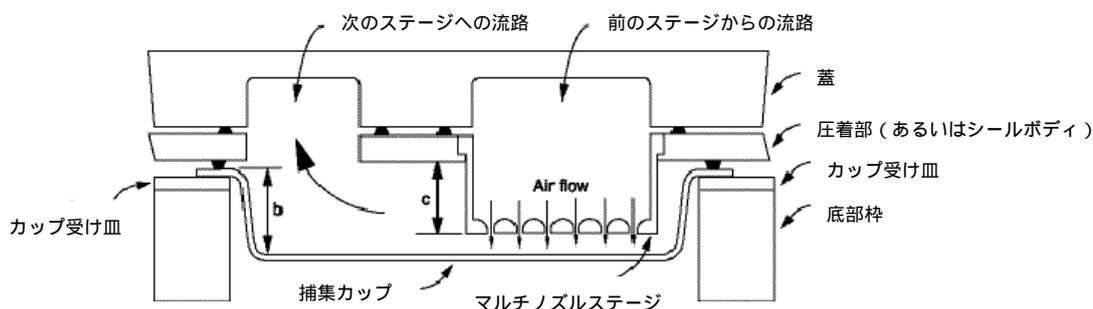
432 微粒子量を計算する（計算の項を参照）．



433

434

図 13 . 装置 E : ノズルの構成

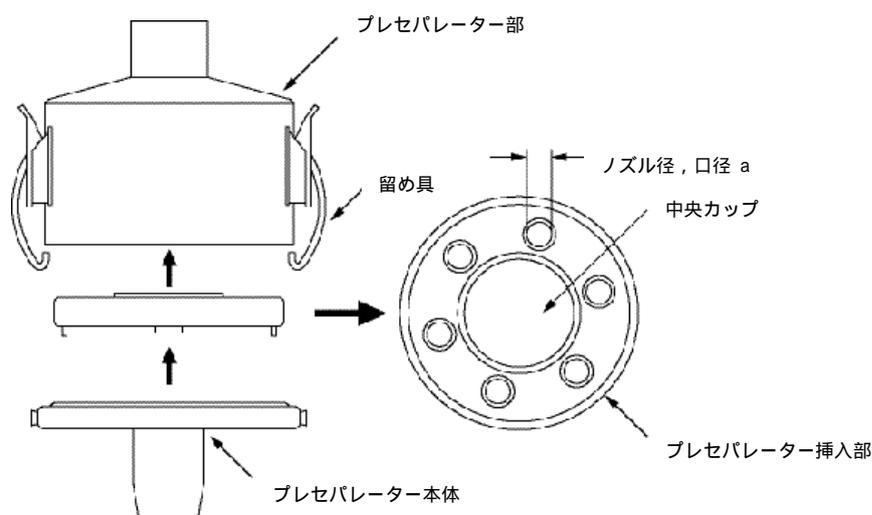


435

436

図 14 . 装置 E : ステージ間の気流通路の構成

437



438

439

図 15 . 装置 E : プレセパレーターの構成

440 吸入粉末剤の操作手順

441 プレセパレーターを装着して装置を組み立てる(図 15)。製剤の特性によっては、正当な
442 理由があれば、プレセパレーターは省略することができる。

443 カップトレイの開口部にカップを置く。下部フレームにトレイを差し込み、所定の位置
444 まで下げる。シールボディと一体化したインパクターの蓋部を閉じた後、システムの気密
445 性を確保するためにハンドルを操作してインパクター全体を固定する。

446 プレセパレーターを使用する際には、以下のように組み立てること。

447 プレセパレーターの挿入部分をプレセパレーター底部に装着する。プレセパレーター底部
448 をインパクターインレットに合わせる。サンプルを回収するために 15 mL の溶媒をプレセ
449 パレーター挿入部の中央のカップに加える。プレセパレーター本体を組み立てた装置の上
450 に置き、2 つの留め金をかける。

451 図 7 で定義した内径のインダクションポートをインパクターインレットあるいはプレセ
452 パレーターインレットに接続する。図 8 及び表 4 に明示されたスキームに従って吸引シス
453 テムを流路システムに接続する。

454 別に規定するもののほか、送達量の均一性試験で用いられる吸入器のマウスピースから
455 装置を通過する 4 L の吸入流量 Q_{out} で試験を行う。流量計をインダクションポートに接続
456 する。流量計を流出する体積流量でキャリブレーションするか、理想気体の法則を用いて流出
457 する体積流量 (Q_{out}) を計算する。流入する気体の体積流量 (Q_{in}) に基づきキャリブレーション
458 された流量計については以下の式を用いる。

459

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

P_0 = 大気圧

ΔP = 流量計を通過する際低下した圧力

460 系内を通過する空気量が所定速度 Q_{out} ($\pm 5\%$) で定常状態になるように、流量調節バルブを調節する。装置 C に記載された手順に従って、流量調節バルブ内が臨界流となっていることを確認する。吸引ポンプのスイッチを切る。

463 吸入器のマウスピースの端が挿入するときインダクションポートの水平軸に並ぶように、適切なマウスピースアダプターをインダクションポートの端に取り付ける。吸入器のマウスピースの前面がインダクションポートの前面と同一平面でなければならない。吸入器をマウスピースアダプターに取り付けるとき、実際の使用時と同じ向きにする。

467 患者用取扱説明書に従って、粉末吸入器を準備する。2 方ソレノイドバルブは閉じておき、吸引ポンプを作動させる。吸入器のマウスピースをマウスピースアダプターに取り付ける。所定の T ($\pm 5\%$) 時間バルブを開け、装置内に粉末を放出させる。この放出手順を繰り返す。放出回数はできる限り少なくし、通例、10 回を超えない回数とし、微粒子量が正確かつ精密に定量できる十分な回数にする。

472 装置を分解し、次のように有効成分を回収する。

473 プレセパレーターを使用した場合、プレセパレーターからインダクションポートとマウスピースアダプターを取り外し、適量の溶媒で沈着した有効成分を抽出する。プレセパレーターを使用した場合、カップの中の液体をインパクター内にこぼさないように注意して、インパクターからプレセパレーターを取りはずす。プレセパレーターから有効成分を回収する。

478 ハンドルを元に戻し蓋を持ち上げてインパクターを開く。カップトレイを捕集カップと一緒に取り除き、各カップに捕集された有効成分を適量の溶媒中に抽出する。

480 適当な分析法を用いて、各溶媒中に含まれる有効成分量を定量する。

481 微粒子量を計算する (計算の項を参照) 。

482

483 計 算

484 溶液の分析結果から、1 放出あたりの各ステージに沈着した有効成分量、及びインダクションポート、マウスピースアダプターに沈着した有効成分量を計算する。また、プレセパレーターを用いた場合には、これについても 1 放出あたりの沈着した有効成分量を計算する。

488 最下段の回収部位 (フィルター又は MOC) から順に、各ステージのカットオフ径に対する累積質量の表を作成する (装置 C の表 7、装置 D の表 8、装置 E の表 9 を参照)。5 μm 未満の有効成分量を内挿して計算する。この量が微粒子量 (FPD) である。

491 必要かつ、適切であれば (例えば対数標準分布に従うときなど)、有効成分の累計割合をカットオフ径 (表 7~9 を参照) に対して対数確率グラフ用紙上にプロットし、空気力学的

493 中位径 (MMAD) や幾何標準偏差 (GSD) を求める . 適切な数値計算法を使用してもよい .
 494 表 7 . 装置 C での計算 , $q = \sqrt{(60/Q)}$ を用いること . ここで Q は試験流量 (L/分) (粉末吸
 495 入器の Q_{out})

カットオフ径 (μm)	1 放出あたりのステー ジに沈着した有効成 分量	1 放出あたりのステー ジ上の蓄積沈着有効成分量	累積有効成分量割合 (%)
$d_4 = 1.7 \times q$	フィルターステージ , m_5 *上の質量	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.1 \times q$	ステージ 4 , m_4 上の質 量	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 6.8 \times q$	ステージ 3 , m_3 上の質 量	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$
	ステージ 2 , m_2 上の質 量	$c = c_2 + m_2$	100
*ステージ 5 はフィルターステージ			

496
 497 表 8 . 流量毎分 28.3 L を用いた場合の装置 D での計算

カットオフ径 (μm)	1 放出あたりのステー ジに沈着した有効成 分量	1 放出あたりのステー ジ上の蓄積沈着有効成分量	累積有効成分量割合 (%)
$d_7 = 0.4$	フィルターステージ , m_8 上の質量	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.7$	ステージ 7 , m_7 上の質 量	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 1.1$	ステージ 6 , m_6 上の質 量	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 2.1$	ステージ 5 , m_5 上の質 量	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 3.3$	ステージ 4 , m_4 上の質 量	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \times 100$

$d_2 = 4.7$	ステージ 3, m_3 上の質量	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 5.8$	ステージ 2, m_2 上の質量	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \times 100$
$d_0 = 9.0$	ステージ 1, m_1 上の質量	$c_0 = c_1 + m_1$	$f_0 = (c_0/c) \times 100$
	ステージ 0, m_0 上の質量	$c = c_0 + m_0$	100

498

499 表 9 . 装置 E で の 計 算 , $q=(60/Q)x$ を 用 い る 事 と . こ こ で Q は 試 験 流 量 (L/分) , x は 表 中
500 に 示 す .

カットオフ径 (μm)	x	1 放出あたりのステージに沈着した有効成分量	1 放出あたりのステージ上の蓄積沈着有効成分量	累積有効成分割合 (%)
$d_7 = 0.34 \times q$	0.67	MOC 又は最終フィルター, m_8 上の質量	$c_7 = m_8$	$F_7 = (c_7/c) \times 100$
$d_6 = 0.55 \times q$	0.60	ステージ 7, m_7 上の質量	$c_6 = c_7 + m_7$	$F_6 = (c_6/c) \times 100$
$d_5 = 0.94 \times q$	0.53	ステージ 6, m_6 上の質量	$c_5 = c_6 + m_6$	$F_5 = (c_5/c) \times 100$
$d_4 = 1.66 \times q$	0.47	ステージ 5, m_5 上の質量	$c_4 = c_5 + m_5$	$F_4 = (c_4/c) \times 100$
$d_3 = 2.82 \times q$	0.50	ステージ 4, m_4 上の質量	$c_3 = c_4 + m_4$	$F_3 = (c_3/c) \times 100$
$d_2 = 4.46 \times q$	0.52	ステージ 3, m_3 上の質量	$c_2 = c_3 + m_3$	$F_2 = (c_2/c) \times 100$
$d_1 = 8.06 \times q$	0.54	ステージ 2, m_2 上の質量	$c_1 = c_2 + m_2$	$F_1 = (c_1/c) \times 100$
		ステージ 1, m_1 上の質量	$c = c_1 + m_1$	100

501