

参考情報 30. レーザー回折法による粉体粒度測定の改正案については、昨年 12 月に意見公募いたしました。提出された意見をもとに記載を整備し、日局収載案として次のように取りまとめましたので、ご報告いたします。

### 30. レーザー回折法による粒子径測定を次のように改める。

## 30. レーザー回折法による粒子径測定法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

### 序文

粒子径分布測定に用いられるレーザー回折法は、粒子が単色光の光束に曝された際に生じる回折パターンの解析に基づいている。歴史的には、初期のレーザー回折装置は小角散乱のみを用いていた。しかし、本法はその後、より広い角度範囲にわたるレーザー光散乱やフラウンホーファ近似及び異常回折のほか、ミー理論の適用をも含むまでに拡大されてきた。

本法は単一粒子による散乱と一次粒子のクラスター、すなわち、アグロメレート（融解又は固結した粒子）又はアグリゲイト（付着性粒子の塊）による散乱を区別することはできない。ほとんどの粒子状試料はアグロメレート又はアグリゲイトを含んでおり、また、測定者は一般に一次粒子の粒子径分布に関心があるので、クラスターは、通例、測定前に一次粒子に分散される。

非球形粒子については、本法が光学モデルにおいて球形粒子であることを仮定しているため、球相当粒子径分布が得られる。この結果、得られた粒子径分布は、他の物理的原理（例えば、沈降、ふるい分け）に基づく方法によって得られた分布とは異なることがある。

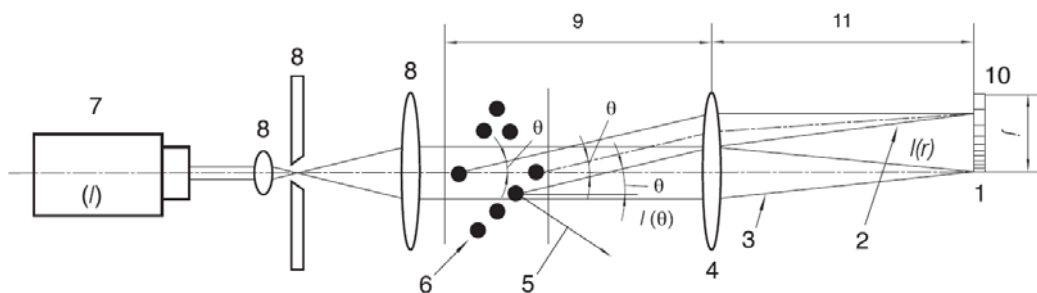
本参考情報は、角度に依存した光散乱パターンの解析による種々の分散系（例えば、粉体、スプレー、エアゾール、サスペンション、エマルジョン及び液中における気泡）の粒子径分布測定法について記載するものであり、特定の製品の粒子径を測定するための特定の要件を取り扱うものではない。

### 1. 原理

試料を適切な液体又は気体中に適正な濃度で分散させ、単色光（通例、レーザー光）ビームを横切るように通過させる。粒子によって種々の角度に散乱された光は、複数の素子を持つ検出器で測定される。散乱パターンは数値化され、次の解析のために記録される。これらの数値はその後、適切な光学モデルと数学的手法を用いて、離散的な粒子径区分ごとの体積分率を得るために変換され、体積基準の粒子径分布が得られる。

### 2. 装置

装置は電気的ノイズ、機械的振動、温度の変動や湿度又は直接光によって影響を受けない環境に設置される。レーザー回折装置の構成の一例を図 1 に示すが、他の構成の装置を用いることもできる。



### 記号

- |                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 吸光度（オプスキュレーション）検出器 | 7. レーザー光源       |
| 2. 散乱光                | 8. ビーム調整部       |
| 3. 直射光                | 9. レンズ 4 の有効距離  |
| 4. フーリエレンズ            | 10. 複数の素子を持つ検出器 |
| 5. レンズ 4 で集められない散乱光   | 11. レンズ 4 の焦点距離 |
| 6. 粒子集団               |                 |

図 1 レーザー回折装置の構成例

37 装置は、レーザー光源、光束処理用レンズ、試料測定部（又はセル）、フーリエレンズ及び散乱光パターン測定用  
 38 の複数の素子を持つ検出器から成る。散乱光データを体積基準分布とこれに係るデータ解析及び記録用に交換す  
 39 るためのデータ処理機能も必要である。

40 粒子は2つの位置でレーザービーム中へ置くことができる。通常、粒子は集光レンズの前、かつ有効距離内にある  
 41 平行ビーム中に置かれる。いわゆる逆変換フーリエ光学系の場合には、粒子は集光レンズ後方の集光ビーム中に置か  
 42 れる。通常の装置における利点は、試料の合理的な光路長がレンズの有効距離内で得られることである。逆変換フー  
 43 リエ型の装置では光路長はごく短い、広角度で散乱光を測定できるので、サブミクロン領域の粒子が存在する場合  
 44 には有用である。

45 入射光と分散された粒子群は相互に影響して、種々の角度で異なる光強度を持つ散乱パターンが生じる。直射光と  
 46 散乱光から成る全角度の光強度分布は、1枚レンズ又は複数のレンズによって複数の素子を持つ検出器の上に集光さ  
 47 れる。これらのレンズにより、光束中にある粒子の位置に依存しない散乱パターンが生じる。したがって、連続的な  
 48 角度の光強度分布は、一連の検出素子上で離散的な空間強度分布に変換される。

49 測定された粒子群についての散乱パターンは、ランダムな相対的位置にある個々の単一散乱粒子から得られた散乱  
 50 パターンの総和に等しいと仮定する。ここで、ごく限られた角度範囲の散乱光のみが、レンズ、すなわち検出器によ  
 51 って集光されることに注意しておかねばならない。

### 52 3. 測定法の予備的検討

53 レーザー回折による粒子径の測定では、用いる装置及び試料が試験条件（例えば、分散媒、試料分散体の調製法）  
 54 の変動を制限できるように注意深く管理されていれば、サブミクロン領域においても再現性のあるデータを得ること  
 55 ができる。

56 レーザー回折法による粒子径測定は、これまでおおむね  $0.1 \mu\text{m} \sim 3 \text{mm}$  の範囲にある粒子に限られてきた。レン  
 57 ズや装置設計における最近の進歩によって、最新の装置ではこの範囲外にまで測定対象が広がってきている。その用  
 58 途に応じて、適切なバリデーションデータの裏付けがあれば、本法を適用することができる。

59 **3-1 サンプリング** サンプリング法は、試料を代表するような部分を粒子径測定に必要な容量、採取するために  
 60 適切な方法でなければならない。回転式縮分法や円錐四分法のような試料分割法を用いてもよい。

61 **3-2 分散法の評価** 粒子径範囲と粒子形状を評価するために、測定対象となる試料につき、あらかじめ肉眼又は  
 62 顕微鏡を用いて検査しておく。分散法は測定目的に合わせなければならない。すなわち、目的によっては、クラスタ  
 63 ーをできるだけ一次粒子に分散させる方がより好ましい場合もあれば、逆にクラスタをできるだけそのままの状態  
 64 に保持しておくことが望ましい場合もある。この意味において、対象粒子は一次粒子又はクラスタのいずれかであ  
 65 る。

66 測定法の確立にあたっては、粒子の粉碎が起こっていないか、逆に言えば、粒子又はクラスタの分散が十分であ  
 67 るかをチェックしておくことが極めて重要である。これは、通例、分散エネルギーを変化させて、粒子径分布の変化  
 68 をモニターすることによって行うことができる。試料が十分に分散されていて、粒子が壊れにくい又は溶解しない  
 69 ときには、測定された粒子径分布の有意な変化は認められない。更に、例えば、晶析、粉碎など、試料の調製工程が  
 70 変更された場合、例えば、顕微鏡による比較により、本法の適用性について、検証しておかねばならない。

71 スプレー、エアゾールや液体中の気泡については、サンプリングや希釈を行うと一般に粒子径分布が変化するので、  
 72 これらの濃度が適正であれば、直接に測定すべきである。

73 エマルション、ペースト、粉体など、他の分散系の場合、代表試料は適切な液体に分散することで得られる。クラ  
 74 スターを崩して分散を安定化するために、分散剤（湿潤剤、安定剤）や機械的な力（攪拌、超音波処理）がよく用い  
 75 られる。これらの液体分散系については、光学的測定セル、通例、攪拌器と超音波発生器が付属した分散槽、ポンプ  
 76 及び配管から構成される循環系が最もよく用いられる。ごく少量の試料しか用いることができない場合や特殊な分散  
 77 液を用いる場合には、非循環性の攪拌セルが有用である。

78 機械的な力により粒子を分散させる適切な乾式の粉体用分散機を用いれば、乾燥粉体をエアゾールに変えることも  
 79 できる。一般に、分散機は、圧縮気体のエネルギー又は真空との圧力差により粒子をエアゾールに分散させる。分散  
 80 機中、エアゾールは測定領域を通過して、通例、粒子を捕集する真空ユニットの入口へ輸送される。しかし、自由流  
 81 動性がある粗大粒子又は顆粒については、重力効果により、粒子の適度な分散を確保することができる。

82 試料の最大粒子径が装置の測定範囲を超える場合には、大きすぎる粒子はふるい分けによって除去できるが、この  
 83 場合、除去した粒子の質量と百分率を記録しておく。しかし、あらかじめふるい分けした後では、別に証明すること  
 84 ができなければ、その試料はもはや代表的ではないということに注意しておかねばならない。

85 **3-3 液体中での分散の最適化** 粉体を分散するために用いる液体、界面活性剤及び分散剤は、以下の条件を満た  
 86 していなければならない。

- 87 ( ) レーザー光の波長において透明であり、基本的に気泡や粒子を含まないこと
- 88 ( ) 試料粒子とは異なる屈折率を有すること

- 89 ( ) 試料粒子に対して非溶媒であること(純粋な液体又はあらかじめ過した飽和溶液)  
 90 ( ) 試料粒子の粒子径を変化させないこと(例えば、溶解性、溶解促進又は再結晶効果による)  
 91 ( ) 安定な分散系が容易に得られること  
 92 ( ) 装置に用いられている部品(O-リング、ガスケット、配管など)との適合性がよいこと  
 93 ( ) 再循環、攪拌及びろ過を可能とするための適切な粘性を有すること

94 界面活性剤や分散剤は、粒子をぬらし、分散を安定化するために、しばしば用いられる。試料が弱酸性及び弱塩基  
 95 性物質である場合、分散液をそれぞれ、低 pH 又は高 pH に緩衝化してみることが適切な分散剤の選択に役立つ。

96 目視又は顕微鏡観察により、分散液の特性につき、あらかじめ確かめておくことができる。十分に混合された貯蔵  
 97 分散液から、試料を小分けすることもできる。このような貯蔵分散液は、例えば、ガラス棒、スパチュラ又はボルテ  
 98 ックスマキサーを用いて混合しながら、試料に液体を注加することによって調製する。貯蔵分散液の調製にあたって  
 99 は、それから代表試料が確実に小分けできるように、また、大粒子の沈降が起こらないように注意しなければならない。  
 100 したがって、試料のペーストを調製するか、又は攪拌下で均一な懸濁状態を保持しながら、速やかにサンプリング  
 101 を行う。

102 **3-4 気体中での分散の最適化** スプレーや乾燥粉体分散系では、油、水及び粒子状物質を含まない圧縮気体を用  
 103 いる。圧縮気体中からこれらの異物を除去するために、フィルター付きの乾燥機を用いることができる。排出空気が  
 104 測定を妨害しないよう、吸引部は測定場所から離しておかねばならない。

105 **3-5 濃度範囲の決定** 検出器でのシグナル/ノイズ比が許容値以上となるために、分散体中の粒子濃度は最低水  
 106 準以上でなければならない。同様に、多重散乱を避けるために、濃度は最高水準以下でなければならない。濃度範囲  
 107 は、レーザー光のビーム幅、測定領域の光路長、粒子の光学的性質及び検出器素子の感度によって影響を受ける。

108 上記の因子を考慮して、いかなる試料についても、適切な濃度範囲を決定するためには、いくつかの異なる粒子  
 109 濃度で測定を行わねばならない(注:装置が異なると、粒子濃度は、通例、異なるスケール及び名称で表される(例  
 110 えば、吸光度(obscuration)、光学濃度、全質量に比例的な数値(proportional number of total mass))。

111 **3-6 測定時間の決定** 測定時間、検出器の読取り時間及び頻度は、必要とされる測定精度に従って実験的に決定  
 112 される。一般には、1回の測定時間内に、短い時間間隔で多数回の検出器のスキャン又はスイープが行われる。

113 **3-7 適正な光学モデルの選択** 時には他の近似理論が散乱マトリックスの計算に適用されることもあるが、ほと  
 114 んどの装置ではフラウンホーファ又はミーの理論を用いている。理論モデルの選択は、測定用途や試料に関する種々  
 115 の仮定(粒子径、吸光度、屈折率、表面粗さ、結晶の配向性、混合物か否か等)に依存する。屈折率の値(使用した  
 116 波長に関する実数部と虚数部)が正確に判明していない場合には、フラウンホーファ近似や屈折率の実験的な推定値  
 117 を用いたミー理論を用いることができる。前者は、単純でかつ屈折率の値を用いる必要がないという利点を持っている。  
 118 これに対して後者は、通例、小さい粒子については偏りの少ない粒子径分布が得られる。例えば、かなりの量の  
 119 透明な小粒子を含む試料についてフラウンホーファ・モデルを用いるときには、実際よりも多数の小粒子が計算され  
 120 ることになる。複素屈折率の実数部と虚数部に関して仮定された値のわずかな違いが、測定された粒子径分布に有意  
 121 な差異を生じることもあるので、追跡可能な結果を得るためには、用いた屈折率の値を記録しておかねばならない。  
 122 屈折率の虚数部の小さい値(約  $0.01 \sim 0.1 i$ )は、粒子の表面粗さによる吸光度を補正するのによく用いられる。一  
 123 般に、構造因子(例えば、形状、表面粗さ、空隙率)と同様に、試料の光学的性質は最終結果に影響するというこ  
 124 に注意しておかねばならない。

125 **3-8 バリデーション** 機器分析において、通常、ある操作手順の妥当性は、その特異性、直線性、範囲、真度、  
 126 精度及び頑健性を評価することにより検証される。レーザー回折による粒子径解析においては、試料中へ混入した異  
 127 物を識別することはできないし、顕微鏡法による補完的な裏付けがなければ、分散粒子とそれらのアグロメレイトを  
 128 識別することもできないので、分析法バリデーションにおいて定義されるような意味での特異性は適用できない。(濃  
 129 度と反応強度の間の線形関係又は内挿のための数学的モデルを探ることは、粒子径解析には適用できない。線形性を  
 130 評価するよりも、測定結果が有意に変化しない濃度範囲を定義することの方が、この方法ではむしろ必要である。)。  
 131 その範囲を超える濃度では多重散乱による誤差を生じるのに対して、その範囲を下回る濃度では低いシグナル/ノイ  
 132 ズ比による誤差を生じる。この範囲は、ほとんどの場合、装置のハードウェアに依存する。測定の精度は、繰り返し  
 133 測定によって評価されるのに対して、真度は、装置の適切な適合性評価や顕微鏡法との比較によって確認すべきであ  
 134 る。

135 要求される併行精度は、測定目的に依存するのに対して、本法で実際に達成できる併行精度は、主として試料特性  
 136 (粉碎の有無、硬いか壊れやすいか、粒子径分布幅など)に依存する。試料の調製法が異なった場合の併行精度は、  
 137 物質によってかなり変化する可能性があるため、ここでは、強制力のある形で限度値を設定することはできない。し  
 138 かし、分布の中央値(例えば、 $x_{50}$ )について、相対標準偏差  $S_r$  (%)  $10\% [n = 6]$  のような、併行精度に関する許  
 139 容基準を定めるようにするとよい。分布の両側における値(例えば、 $x_{10}$  及び  $x_{90}$ )は、 $S_r$   $15\% [n = 6]$  のように許  
 140 容基準はより緩和される。 $10 \mu\text{m}$  以下の粒子では、これらの値は2倍とする必要がある。分散媒や分散力の選択と最

141 適化に際して、頑健性を試験しておくのもよい。分散エネルギーの変化は粒子径分布の変化によってモニターしても  
142 よい。

#### 143 4. 測定

##### 144 4-1 測定前の注意事項

- 145 ( ) レーザーの直接光及び反射光を絶対に直視してはならない
- 146 ( ) 溶媒の引火又は粉塵爆発を防ぐために、すべての装置部品はアースしておくこと
- 147 ( ) 装置の設定状況(例えば、暖機運転、所要測定範囲とレンズ、レンズの有効距離、検出器の位置、直射日光が  
148 当たっていないこと)を点検すること
- 149 ( ) 湿式分散の場合には、気泡、液体の蒸発、分散液中のシュリーレン(schlieren)や他の不均一な状態を避ける  
150 こと。同様に、乾式分散の場合には粒子分散機からの不適切なマスフロー(mass-flow)や乱流を避けること。  
151 このような影響は誤った粒子径分布を与える原因となる。

152 **4-2 分散試料の光散乱の測定** 装置の光学系の焦点及び軸調整を適切に行った後、試料測定の際と同じ方法を用  
153 いて、粒子を含まない分散媒について空試験を行わねばならない。バックグラウンド信号は、適正な閾値以下でなけ  
154 ればならない。検出器のデータは、試料について得られたデータから後でそれらを差し引くために保存される。分散  
155 試料は確立された測定法に従って測定される。

156 各検出器素子については、信号の平均値を計算し、場合によっては標準偏差も求める。各検出器素子からの信号の  
157 大きさは、検出面積、光強度及び量子効率に依存する。レンズの焦点距離と共に、検出器素子の座標(大きさ位置)  
158 により各素子の散乱角範囲が決まる。大多数の装置では散乱しない中心部のレーザービーム強度も測定している。空  
159 試験時の強度に対する分散試料の強度比は散乱光の割合、すなわち、粒子濃度を示す。

160 **4-3 散乱パターンの粒子径分布への変換** この逆演算のステップは、ある粒子径分布に関する散乱パターンの計  
161 算の逆である。ほとんどのアルゴリズムは球形粒子による散乱について数学的解析を行っているので、粒子を球形と  
162 仮定することは、特に重要である。更に、測定されたデータは、常にいくらかのランダム誤差と系統誤差を含んでお  
163 り、これらが粒子径分布の信頼性を低下させることがある。このため、市販装置において利用できるいくつかの数学  
164 的手法が開発されている。これらの手法は、散乱パターンの測定値と計算値の間の加重偏差(例えば、最小二乗法)、  
165 いくつかの制約条件(例えば、粒子量は負とならないこと)、粒子径分布曲線の平滑化のいずれか又はすべてを含ん  
166 ている。

167 用いたアルゴリズムは装置の銘柄や機種ごとに特有のものである。装置間でアルゴリズムが異なると、計算された  
168 粒子径分布に差異を生じることがある。

169 **4-4 繰り返し回数** 個々の試料調製ごとに必要な繰り返し測定回数は、要求される測定精度に依存する。ある物  
170 質について、特異的な測定法がある場合、この繰り返し回数を定めておくことが推奨される。

#### 171 5. 結果の記録

172 粒子径分布のデータは、通例、ふるい下積算分布及び/又は体積基準積算密度分布として記録する。粒子径を表す  
173 のに記号  $x$  を用い、粒子径は体積相当球の直径として定義する。 $Q_3(x)$  は粒子径  $x$  におけるふるい下体積分率を表  
174 す。図示する場合には、 $x$  を横軸に、従属変数である  $Q_3$  を縦軸にしてプロットする。最も一般的な特性値は、粒子  
175 径分布曲線から内挿によって計算される。繁用されているものは、積算ふるい下値で 10%、50%、90%における粒子  
176 径(それぞれ、 $x_{10}$ 、 $x_{50}$ 、 $x_{90}$  として表示)である。 $x_{50}$  はメジアン径として知られている。記号  $d$  も粒子径を表すのに  
177 広く用いられているので、 $x$  の代わりに  $d$  を用いてもよい。

178 更に、試料、試料の調製法、分散条件、セルの種類に関する十分な情報も得ておかねばならない。測定結果は、装  
179 置、データ解析用プログラム、用いた光学モデルに依存するので、これらの詳細についても示しておかねばならない。

#### 180 6. 装置の性能管理

181 装置と試料に応じて、装置の性能評価を適切な頻度で行う。

182 **6-1 校正** レーザー回折システムは理想化された粒子特性を仮定してはいるものの、レーザー光散乱の基本的原  
183 理に基づいている。したがって、厳密な意味での校正は必要ではない。しかし、それでも装置が正しく稼働している  
184 ことを確認しておくことは必要である。これは、社会的に広く用いられ、認証されている標準物質を用いることによ  
185 って行うことができる。これにより、試料の採取と分散、測定部への輸送、測定及び逆演算処理を含めて、全体の測  
186 定手順をチェックすることができる。また、全体の操作手順が十分に記述されていなければならない。

187 認証された標準物質としては、粒子径分布が既知の球形粒子であることが望ましい。認証された標準物質の粒子径  
188 は、絶対的な方法により、質量基準粒子径分布として保証されていなければならない。また、可能ならば、合意され  
189 た詳細な操作手順にしたがって用いられねばならない。ミー理論をデータ解析に用いる場合は、粒子の複素屈折率の  
190 実数部と虚数部が示されていなければならない。粒子密度がすべての粒子径区分について同一であれば、体積基準粒  
191 子径分布は、質量基準粒子径分布と同一の表示となる。

192 標準物質について、少なくとも3回の繰り返し測定から得られた  $x_{50}$  の平均値をその保証値と比較するとき、保証  
193 範囲からの逸脱が3%以下であれば、レーザー回折装置は適切に稼動しているものとみなす。また、 $x_{10}$  と  $x_{90}$  に関する  
194 平均値は、保証範囲からの逸脱が5%を超えないものとする。なお、 $10\ \mu\text{m}$  以下の粒子については、これらの値はい  
195 ずれも2倍とする必要がある。

196 標準物質としては、球形粒子を用いることが望ましいが、非球形粒子を用いてもよい。これらの粒子は、認証値を  
197 有するか、又は合意された詳細な操作手順に従ってレーザー回折法から得られた代表値を有することが望ましい。レ  
198 ーザー回折法以外の方法で得られた参照値（粒子径）と比較するとき、かなりのずれが生じることがある。このずれ  
199 は、粒子径測定法の測定原理が異なると、同じ非球形粒子であっても球相当径（sphere-equivalent diameters）が異な  
200 ることに起因する。

201 認証された標準物質を用いることが望ましいが、物理的性質が明確な他の標準物質を用いてもよい。これらは、高  
202 品位で一定の組成と粒子径分布を有する物質である。これらの粒子径分布は経時的な変化がないことが証明されてい  
203 る。測定結果は、標準物質についてあらかじめ測定されたデータと同一の精度で一致しなければならない。

204 **6-2 システムの適合性評価** 装置の校正に加えて、装置の性能評価を定期的に又はできるだけ頻繁に実施しなけ  
205 ればならない。この性能評価は、前項で述べた適切な標準物質を用いて行うことができる。

206 システムの適合性評価は、装置、電子工学系、ソフトウェア及び解析操作が、一体化したシステムを構成している  
207 ことから、システムとして評価する必要がある。このため、試料の採取、分散、測定部への試料の輸送、測定と逆演  
208 算手順を含めて、操作手順の全体が検証されることになる。したがって、全体の操作手順が十分に記述されているこ  
209 とが極めて重要である。

210 医薬品各条中に別に規定されるもののほか、レーザー回折装置の応答は、標準物質の  $x_{50}$  につき、保証範囲からの  
211 逸脱が10%以内であれば、レーザー回折装置は正常に稼動しているものとみなす。また、分布の両側における値（例  
212 えば、 $x_{10}$  及び  $x_{90}$ ）についても評価する場合には、これらの値の保証範囲からの逸脱は、15%を超えてはならない。  
213 ただし、 $10\ \mu\text{m}$  以下の粒子については、これらの値は、2倍として考える。

214

215 注1：装置の校正については、[校正]の項においてより厳密な条件が定められている。

216 注2：本測定法はISO13320-1(1999)及び9276-1(1998)に準拠したものである。

217

218