

一般試験法の部 2.24 紫外可視吸光度測定法の条 1. 装置及び調整法の項を次のように改める。

一般試験法 改正事項

一般試験法の部 前文を次のように改める。

一般試験法は、共通な試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたものである。別に規定するもののほか、アルコール数測定、アンモニウム試験、色の比較試験、液体クロマトグラフィーによる試験、塩化物試験、炎色反応試験、エンドトキシン試験、核磁気共鳴スペクトル測定、かさ密度測定、ガスクロマトグラフィーによる試験、乾燥減量試験、眼軟膏の金属性異物試験、吸入剤の空気力学的粒度測定、吸入剤の送達量均一性試験、凝固点測定、強熱減量試験、強熱残分試験、屈折率測定、蛍光光度法による試験、原子吸光度法による試験、抗生物質の微生物学的力価試験、鈇油試験、酸素フラスコ燃焼法による試験、残留溶媒、紫外可視吸光度測定、質量分析、重金属試験、取着一脱着等温線測定、消化力試験、生薬の微生物限度試験、蒸留試験、浸透圧測定、水分活性測定、水分測定、製剤均一性試験(含量均一性試験、質量偏差試験)、製剤の粒度の試験、制酸力試験、赤外吸収スペクトル測定、旋光度測定、濁度試験、タップ密度測定、タンパク質のアミノ酸分析、窒素定量、注射剤の採取容量試験、注射剤の不溶性異物検査、注射剤の不溶性微粒子試験、注射剤用ガラス容器試験、定性反応、滴定終点検出、鉄試験、点眼剤の不溶性異物検査、点眼剤の不溶性微粒子試験、糖鎖試験、導電率測定、熱分析、粘着力試験、粘度測定、薄層クロマトグラフィーによる試験、発熱性物質試験、pH 測定、比重測定、微生物限度試験、ヒ素試験、ビタミン A 定量、比表面積測定、皮膚に適用する製剤の放出試験、沸点測定、プラスチック製医薬品容器試験、粉体の粒子密度測定、粉末 X 線回折測定、崩壊試験、密度測定、無菌試験、メタノール試験、有機体炭素試験、融点測定、誘導結合プラズマ質量分析、誘導結合プラズマ発光分光分析、輸液用ゴム栓試験、溶出試験、硫酸塩試験、硫酸呈色物試験、粒度測定及びレーザー回折・散乱法による粒子径測定は、それぞれの試験法により行う。ただし、油脂の融点、脂肪酸凝固点、比重、酸価、けん化価、エステル価、水酸基価、不けん化物及びヨウ素価は、油脂試験法中のそれぞれの項に、生薬の試料の採取、分析用試料の調製、鏡検、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量及び精油含量の試験並びに核磁気共鳴(NMR)法を利用した生薬及び漢方処方エキスの定量指標成分の定量は、生薬試験法中のそれぞれの項に従う。

それぞれの試験法等に付した番号は、一般試験法を分類し付与した固有のものである。医薬品各条等において、() を付すものは該当する一般試験法の番号を示す。

2.24 紫外可視吸光度測定法

1. 装置及び調整法

測定装置として分光光度計又は光電光度計を用いる。

あらかじめ分光光度計又は光電光度計に添付されている操作方法により装置を調整した後、波長及び透過率が以下の試験に適合することを確認する。

波長は、波長校正用光学フィルターを用い、それぞれのフィルターに添付された試験成績書の試験条件で試験成績書に示される基準値の波長付近における透過率を測定し、透過率が極小値を示す波長を読み取る試験を行うとき、その測定波長と基準値の波長のずれは ± 0.5 nm以内で、測定を3回繰り返して行うとき、測定値はいずれも平均値 ± 0.2 nm以内である。なお、重水素放電管の486.00 nm、656.10 nmの輝線を用いて試験を行うことができる。このときの測定波長と輝線の波長のずれは ± 0.3 nm以内で、測定を3回繰り返して行うとき、測定値はいずれも平均値 ± 0.2 nm以内である。

透過率又は吸光度は、透過率校正用光学フィルターを用い、それぞれのフィルターに添付された試験成績書の試験条件で試験成績書に示される基準値の波長における透過率を読み取る試験を行うとき、その測定透過率と基準透過率のずれは試験成績書に示された相対精度の上限値及び下限値にそれぞれ1%を加えた値以内で、測定を3回繰り返して行うとき、吸光度の測定値(又は透過率の測定値を吸光度に換算した値)は、吸光度が0.500以下のとき、いずれも平均値 ± 0.002 以内であり、吸光度が0.500を超えるとき、いずれも平均値 ± 0.004 以内にある。なお、同一波長において透過率の異なる透過率校正用光学フィルターを複数枚用い、透過率の直線性の確認を行うことが望ましい。

一般試験法の部 2.46 残留溶媒の条を次のように改める。

2.46 残留溶媒

残留溶媒では、原薬、添加剤及び製剤中に残留する有機溶媒の管理及び確認、定量法を規定する。

I. 残留溶媒の管理

1. はじめに

医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く。以下同様。)中の残留溶媒は、原薬若しくは添加剤の製造工程又は製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される。実生産工程で用いられている技術では、それらの溶媒を完全には除去できない。原薬の合成工程では、溶媒を適切に選ぶことにより、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった原薬の物性を決めたりすることができる場合がある。このように、溶媒は時として製造工程における重要なパラメーターとなり得るものである。本試験法は、添加剤として意図的に用いられる溶媒及び溶媒付加物は対象としない。しかしながら、その

ような場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥当性を示す必要がある。

残留溶媒が治療に役立つことはないので、全ての残留溶媒は、製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによって保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。許容できないような毒性を引き起こすことが知られている幾つかのクラス1の溶媒(表2.46-1参照)は、リスクベネフィットの観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されない限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避けるべきである。クラス1ほどではないが、一定のレベル以上の毒性を示すクラス2の溶媒(表2.46-2参照)については、起こり得る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべきである。理想的には、できるだけ低毒性のクラス3の溶媒(表2.46-3参照)を用いるべきである。

原薬、添加剤及び製剤は、その製造又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要がある。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい。製剤に残留する溶媒については、製剤の試験を行ってもよいし、製剤の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を計算する積算的な方法を用いてもよい。計算値が限度値以下の場合には、製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない。しかしながら、計算値が限度値を超える場合には、その溶媒の含量が、製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどうかを確かめるために、製剤の試験を行う必要がある。また、製剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも、製剤の試験を行う必要がある。

限度値は、全ての剤形及び投与経路の医薬品に適用されるが、短期間の投与(30日以下)又は局所投与のような場合には、より高い残留量も許容され得る。そうした残留量が妥当かどうかはケースバイケースで判断されるべきである。

2. 一般原則

2.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

残留溶媒の規制値の用語として、PDE (Permitted Daily Exposure)を、医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が許容される最大量と定義して用いる。本試験法で規制する残留溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて、下記の三つのクラスに分類される。

(i) クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)：ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や、ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。

(ii) クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)：遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や、神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒である。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。

(iii) クラス3の溶媒(低毒性の溶媒)：ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒で、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day以上のPDE値を持つ。

2.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には、次の二つのオプションのいずれかを利用する。

2.2.1. オプション1

1日に服用される製剤の量を10 gと仮定した場合、式(1)を用いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$\text{濃度限度値(ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{服用量}} \quad (1)$$

式中、PDEはmg/dayで、また、服用量はg/dayで表される。

これらの濃度限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤において許容されるものとする。したがって、1日服用量が不明であるか一定しないような場合には、このオプションが適用し得る。処方中の全ての原薬及び添加剤がオプション1に示された限度値に適合する場合には、これらの成分はどのような比率でも使用できる。この場合、1日服用量が10 gを超えなければ、計算を行う必要はない。1日服用量が10 gを超える製剤には、オプション2を適用すべきである。

2.2.2. オプション2

製剤中の各成分が全てオプション1に示された限度値に適合する必要はないと考えられる。表2.46-2のPDE値と実際の1日最大服用量から、式(1)を用いて、製剤中に残留が許容される溶媒の濃度を算出してもよい。残留量を実際に可能な最小限度まで減らしたことが示された場合には、そうした限度値が許容される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程において起こり得るばらつき大きさからみて現実的なものでなければならず、かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを反映したものでなければならない。

オプション2を適用するには、製剤の各成分中に存在する残留溶媒の量を加算すればよい。1日当たり摂取する溶媒の量の合計は、PDE値以下でなければならない。

3. 分析方法

残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる。本試験法又は他の適切な方法に従って測定する。クラス3の溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。残留溶媒の分析法は、適切にバリデートされていなければならない。

4. 情報として必要な残留溶媒のレベル

医薬品の製造に当たっては、原薬又は添加剤の溶媒の含量に関する情報が必要となる。下記の項目は、原薬又は添加剤の溶媒の含量に関して必要となる情報の例として記載したものである。

(i) クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合：乾燥減量が0.5%以下であること。

(ii) クラス2の溶媒のみが存在すると考えられる場合：存在する溶媒の名称と、それらの全てがオプション1の限度値以下であること。

(iii) クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒が存在すると考えられる場合：クラス2の溶媒がオプション1の限度値以下であり、かつクラス3の溶媒が0.5%以下であること。

クラス1の溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの溶媒を同定し、定量する必要がある。「存在すると考えられる」という表現の対象は、製造の最終工程で使用された溶媒及

び最終工程よりも前の工程で使用されたが、バリデートされた工程によっても常に除くことができるとは限らない溶媒である。

クラス2又はクラス3の溶媒の残留量が、それぞれオプション1の限度値又は0.5%を超えている場合には、それらの溶媒を同定し、定量する必要がある。

5. 残留溶媒の限度値

5.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

クラス1の溶媒は、許容できない毒性を持つ、又は環境に対して有害な影響を及ぼすなどの理由から、原薬、添加剤及び製剤の製造には用いるべきではない。治療上著しい利点を持つ製剤を製造するために、その使用が避けられない場合でも、特に正当化できる理由がない限り、表2.46-1に示した濃度限度値以下とすべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては、環境に有害な影響を及ぼす物質であるため、表2.46-1に含めた。表2.46-1に示された限度値1500 ppmは、安全性データの評価に基づくものである。

5.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

表2.46-2に示した溶媒は、それらが有する毒性のために、医薬品中の残留を規制すべき溶媒である。

PDE値は0.1 mg/dayの単位まで、濃度限度値は10 ppmの単

表2.46-1 クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2-ジクロロエタン	5	毒性
1,1-ジクロロエタン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	環境への有害性

表2.46-2 クラス2の溶媒(医薬品中の残留量を規制すべき溶媒)

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値(ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3880
1,2-ジクロロエタン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルプロピルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエタン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

* 通常、60%の*m*-キシレン、14%の*p*-キシレン、9%の*o*-キシレン及び17%のエチルベンゼンの混合物

位まで示した。表に示された値は、測定するときに必要な分析の精度を反映するものではない。精度は、分析法のバリデーションの際に決定されるべきである。

5.3. 低毒性の溶媒

表2.46-3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの健康に及ぼすリスクも低いと考えられる。クラス3には、通常医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を及ぼすことが知られている溶媒は含まれていない。これらの溶媒の残留量が、50 mg/day (オプション1では5000 ppm, すなわち0.5%に相当する)以下であれば、その妥当性についての理由を示さなくても許容される。これより高い残留値についても、製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考えられる場合には、許容されるであろう。

5.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒

下記の溶媒(表2.46-4)も原薬、添加剤又は製剤の製造と関連のある溶媒であるが、PDE値算出の基礎とすることのできる適当な毒性データが見当たらないものである。医薬品中にこれらの溶媒が残留する場合には、その残留の妥当性についての理由を提示する必要がある。

表2.46-3 クラス3の溶媒(GMP又はその他の品質基準により規制されるべき溶媒)

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1-ブタノール	酢酸メチル
2-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸 <i>n</i> -ブチル	メチルエチルケトン
<i>t</i> -ブチルメチルエーテル	メチルイソブチルケトン
ジメチルスルホキシド	2-メチル-1-プロパノール
エタノール	ペンタン
酢酸エチル	1-ペンタノール
ジエチルエーテル	1-プロパノール
ギ酸エチル	2-プロパノール
ギ酸	酢酸プロピル

表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
2,2-ジメトキシプロパン	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

II. 残留溶媒の確認、定量法

残留溶媒を溶出するために、試料はできるだけ溶解させる。有効成分と添加剤のみではなく、製剤も取り扱うため、場合によっては製剤の構成成分の幾つかは完全には溶解しないことも許容される。このような場合には、存在する残留溶媒が溶出されるように、初めに製剤等を粉末状に粉砕する前処理が必要である。操作は、揮発性残留溶媒の損失を防ぐために、できるだけ速やかに行う。

以下に記載するガスクロマトグラフィーの試験条件やヘッドスペースの操作条件は、設定するパラメーターやその記載方法が装置により異なっている場合がある。これらを設定する場合には、システム適合性に適合することが確認できれば、使用する装置に応じて変更することが必要である。

なお、試験に用いる試薬は、規定するもののほか、当該試験の目的にかなうものを用いることができる。

1. クラス1とクラス2の残留溶媒

以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在するかという情報が得られない場合に、残留溶媒を同定し、定量するのに用いられる。特定の溶媒が存在するという情報がある場合には、操作法A及び操作法Bは実施する必要はなく、操作法Cにより、あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実施する。

残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフローチャートを図2.46-1に示す。

1.1. 水溶性試料

1.1.1. 操作法A

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液：ジメチルスルホキシド約9 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え、水を加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。この液10 mLを正確に量り、あらかじめ水約50 mLを入れたメスフラスコに入れ、水を加えて100 mLとする。

クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス2用標準原液A：残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。

クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品1 mLを正確に量り、水を加えて正確に100 mLとする。

クラス2用標準液A：クラス2用標準原液A 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス2用標準液B：クラス2用標準原液B 5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試料原液：試料0.25 gをとり、水に溶かし、正確に25 mLとする。

検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス1用システム適合性試験用溶液：クラス1用標準原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、試料原液5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフューズドシリカ管(又はワイドボア管)の内面にガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニルメチルシリコンポリマーを厚さ1.8 µm (又は3.0 µm)に被覆する。

カラム温度：40°Cを20分間保持した後、毎分10°Cで240°Cまで昇温し、240°Cを20分間保持する。

注入口温度：140°C

検出器温度：250°C

キャリアーガス：窒素又はヘリウム

流量：約35 cm/秒

スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する。)

システム適合性

検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピークのSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニトリルとジクロロメタンのピークの間離度は1.0以上である。ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液とする。

システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏差は15%以下である。

ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求める。検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、若しくは1,1,1-トリクロロエタンのピークのピーク

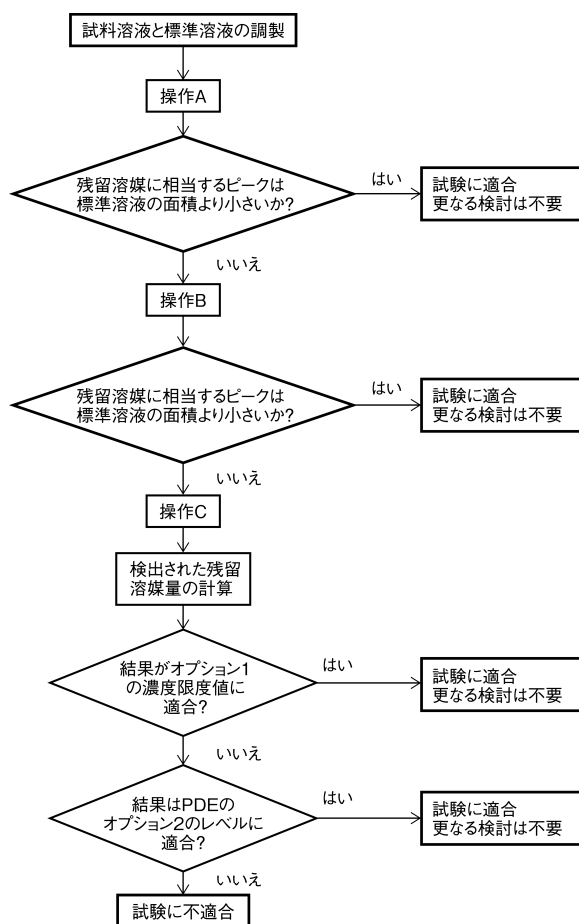


図2.46-1 残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフローチャート

レスポンスがクラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピークの同定のために操作法Bを行う。それ以外の場合は適合とする。

1.1.2. 操作法B

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液B、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、試料原液及び検液は操作法Aを準用する。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.32 mm (又は0.53 mm)、長さ30 mのフューズドシリカ管(又はワイドポア管)の内面にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを厚さ0.25 µmに被覆する。

カラム温度：50°Cを20分間保持した後、毎分6°Cで165°Cまで昇温し、165°Cを20分間保持する。

注入口温度：140°C

検出器温度：250°C

キャリアーガス：窒素又はヘリウム

流量：約35 cm³/秒

スプリット比：1：5 (注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する。)

システム適合性

検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1用標準液から得られるベンゼンのピークのSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニトリルと *cis*-1,2-ジクロロエタンのピークの間隔度は1.0以上である。ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品の水溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液とする。

システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏差は15%以下である。

ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、それらのピークの定量的のために操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

1.1.3. 操作法C

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準液A、クラス1用システム適合性試験用溶液は操作法Aを準用する。

標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認されたそれぞれのピークに対し、それぞれの標準原液を調製する。

1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合、操作法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い、最初の希釈を行う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞれの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量り、適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し、表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

標準液：標準原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れる。これに水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試料原液：試料約0.25 gを精密に量り、水に溶かし、正確に25 mLとする。

検液：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認されたそれぞれのピークに対し、それぞれの添加試験用溶液を調製する。)：試料原液5 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試験条件及びシステム適合性は基本的に操作法Aに準じるが、操作法Aから得られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。

標準液、検液、添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLの同量につき、表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い、主な残留溶媒のピーク面積を測定し、以下の式により残留溶媒量を計算する。

$$\text{残留溶媒量(ppm)} = 5 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

C：標準原液中の標準品の濃度(µg/mL)

M：試料原液の調製に用いた試料称取量(g)

A_T：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

A_S：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

1.2. 非水溶性試料

1.2.1. 操作法A

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。なお、ジメチルスルホキシドはN,N-ジメチルホルムアミドの代替溶媒として置き換え可能である。

クラス1用標準原液：N,N-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス1標準品1 mLを正確に加え、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。この液1 mLを正確に量り、あらかじめN,N-ジメチルホルムアミド約80 mLを入れたメスフラスコに入れ、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて100 mLとする(この液を残留溶媒クラス1用標準品から調製した中間希釈液とし、クラス1用システム適合性試験用溶液の調製に用いる)。この液1 mLを正確に量り、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

クラス1用標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス1用標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス2用標準原液A：N,N-ジメチルホルムアミド約80 mLに残留溶媒クラス2A標準品1 mLを正確に加え、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に100 mLとする。

クラス2用標準原液B：残留溶媒クラス2B標準品0.5 mLを正確に量り、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

クラス2用標準液A：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液A 1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス2用標準液B：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルにクラス2用標準原液B 1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試料原液：試料0.5 gをとり、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

クラス1用システム適合性試験用溶液：試料原液5 mL及び残留溶媒クラス1用標準品から調製した中間希釈液0.5 mLを正確に量り、混合する。この液1 mLを正確に、水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径0.53 mm、長さ30 mのワイドボア管の内面にガスクロマトグラフィー用6%シアノプロピルフェニルメチルシリコーンポリマーを厚さ3.0 μmに被覆する。

カラム温度：40°Cを20分間保持した後、毎分10°Cで240°Cまで昇温し、240°Cを20分間保持する。

注入口温度：140°C

検出器温度：250°C

キャリアーガス：ヘリウム

流量：約35 cm³/秒

スプリット比：1：3（注：感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する。）

システム適合性

検出の確認：クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、クラス1用標準液から得られる1,1,1-トリクロロエタンのピークのSN比は5以上、クラス1用システム適合性試験用溶液から得られるピークのSN比はそれぞれ3以上である。

システムの性能：クラス2用標準液A又はシステム適合性試験用溶液につき、上記の条件で操作するとき、アセトニトリルとジクロロメタンのピークの分離度は1.0以上である。ただし、システム適合性試験用残留溶媒標準品のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→100) 1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、水5 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜ、システム適合性試験用溶液とする。

システムの再現性：クラス1用標準液につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、個々のピーク面積の相対標準偏差は15%以下である。

ヘッドスペースは表2.46-5に記載したカラム3の操作条件に従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求める。検液の1,1,1-トリクロロエタン以外のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A若しくはクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上であるとき、又は1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスがクラス1用標準液の1,1,1-トリクロロエタンのピークのピークレスポンスの150倍以上であるとき、ピークの同定のために操作法Bを行う。それ以外の場合は適合とする。

1.2.2. 操作法B

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準原液B、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B、試料原液及び検液は操作法Aを準用する。

ガスクロマトグラフィーは、水溶性試料の操作法Bの操作法に従う。ただし、スプリット比は1：3とし(感度を最適化するためにスプリット比は適宜変更する)、システム適合性試験用溶液は操作法Aを準用する。

ヘッドスペースは、表2.46-5に記載した操作条件の一つに従い、クラス1用標準液、クラス2用標準液A、クラス2用標準液B及び検液のヘッドスペースの気体を同量(約1.0 mL)注入し、クロマトグラムを求め、主要なピークのピークレスポンスを求める。検液のピークのピークレスポンスがクラス1用標準液、クラス2用標準液A又はクラス2用標準液Bのそれぞれのピークのピークレスポンス以上の場合、それらのピークの定量のために操作法Cを行う。それ以外の場合は適合とする。

1.2.3. 操作法C

次の条件でガスクロマトグラフィー (2.02) により試験を行う。

クラス1用標準原液、クラス1用標準液、クラス1用システム適合性試験用溶液、クラス2用標準原液A、クラス2用標準液Aは操作法Aを準用する。

標準原液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認されたそれぞれのピークに対し、それぞれの標準原液を調製する。

1,1,1-トリクロロエタン以外のクラス1の溶媒の場合、操作法Aのクラス1用標準原液の調製法に従い、最初の希釈を行う。)：操作法A及び操作法Bにより同定、確認されたそれぞれの残留溶媒のピークに対応する適切な溶媒の量を正確に量り、適切な容器に入れる。これに水を加えて定量的に希釈し、表2.46-1又は表2.46-2に規定された濃度限度値の1/20の濃度とする。必要であれば、段階的に希釈する。

標準液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに標準原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして混ぜる。

試料原液：試料約0.5 gを精密に量り、N,N-ジメチルホルムアミドを加えて正確に10 mLとする。

検液：水5 mLを正確に入れたヘッドスペース用バイアルに試料原液1 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

添加試験用溶液(注：操作法A及び操作法Bにより、同定、確認されたそれぞれのピークに対し、それぞれの添加試験用溶液を調製する。)：試料原液1 mLを正確に量り、ヘッドスペース用バイアルに入れ、標準原液1 mLを正確に加え、更に水4 mLを正確に加え、栓及びキャップをして振り混ぜる。

試験条件及びシステム適合性は、基本的に操作法Aに準じるが、操作法Aから得られたクロマトグラフィーの結果が操作法Bから得られたクロマトグラフィーの結果に劣る場合は、操作法Bに準じる。

標準液、検液及び添加試験用溶液それぞれ約1.0 mLにつき、表2.46-5のいずれかのヘッドスペース条件で試験を行い、主な残留溶媒のピーク面積を測定し、以下の式により残留溶媒量を計算する。

$$\text{残留溶媒量(ppm)} = 10 (C/M) \{A_T / (A_S - A_T)\}$$

C ：標準原液中の標準品の濃度($\mu\text{g/mL}$)

M ：試料原液の調製に用いた試料秤取量(g)

A_T ：検液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

A_S ：添加試験用溶液に含まれるそれぞれの残留溶媒のピーク面積

1.3. ヘッドスペース装置の試験条件及びその他の留意事項

表2.46-5にヘッドスペース条件の例を示す。

本試験法では、ヘッドスペース法のガスクロマトグラフィーの方法を示すが、クラス2の溶媒のうち、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、2-メトキシエタノール、 N -メチルピロリドン及びビスルホランはヘッドスペース法では感度が低く分析が困難であるため、その他のバリデートされた方法で測定する必要がある。また、本試験法で溶媒として使用する N,N -ジメチルアセトアミド、 N,N -ジメチルホルムアミドは上記の6種の溶媒と共に、残留溶媒クラス2A標準品、残留溶媒クラス2B標準品のいずれにも含まれていないため、必要に応じて適切なバリデートされた方法で分析する必要がある。

表2.46-5 ヘッドスペース装置の操作条件

	ヘッドスペース装置の操作条件		
	1	2	3
バイアル内平衡温度($^{\circ}\text{C}$)	80	105	80
バイアル内平衡時間(分)	60	45	45
注入ライン温度($^{\circ}\text{C}$)	85	110	105
シリンジ温度($^{\circ}\text{C}$)	80 ~ 90	105 ~ 115	80 ~ 90
キャリアーガス：適切な圧力下で窒素又はヘリウム			
加圧時間(秒間)	60以上	60以上	60以上
試料注入量(mL)*	1	1	1

* 又は、試験方法の基準を満たす場合、機器メーカーの推奨値に従う。適切な感度が得られる場合、1 mL未満の注入量は許容される。

2. クラス3の溶媒

1.に従って試験を行う。又は、適切にバリデートされた別の方法で試験を行う。標準液等は対象となる溶媒に合わせて適切に調製する。

クラス3の溶媒のみが残留している場合は、乾燥減量試験法(2.41)を用いることができる。ただし、乾燥減量値が0.5%を

超える場合や、その他の溶媒が共存する場合には、本試験法又は他の適切な方法に従って同定し、必要な場合には定量する。

3. 標準品

(i) 残留溶媒クラス1標準品(ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタンの混合溶液)

(ii) 残留溶媒クラス2A標準品(アセトニトリル、クロロベンゼン、クメン、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン(*cis*-1,2-ジクロロエタン、*trans*-1,2-ジクロロエタン)、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、メチルシクロヘキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン(エチルベンゼン、*m*-キシレン、*o*-キシレン、*p*-キシレン)の混合溶液)

(iii) 残留溶媒クラス2B標準品(クロロホルム、1,2-ジメトキシエタン、ヘキサン、メチルブチルケトン、ニトロメタン、ピリジン、テトラリン、1,1,2-トリクロロエタンの混合溶液)

(iv) システム適合性試験用残留溶媒標準品(アセトニトリル、*cis*-1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタンの混合溶液)

一般試験法の部 3.05 収着-脱着等温線測定法及び水分活性測定法の条の次に次の一条を加える。

3.06 レーザー回折・散乱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。

粒子径分布測定に用いられるレーザー回折法は、粒子が単色光のビームに曝された際に生じる回折パターンを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、ミー理論を適用するものにまで拡大された。

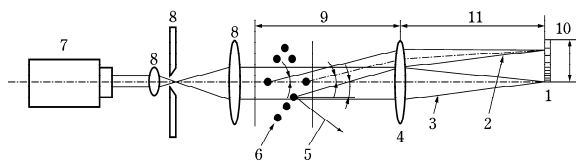
本法は一次粒子による散乱と一次粒子のクラスター、すなわち、アグロメレート又はアグリゲイトによる散乱を区別することはできない。ほとんどの粒子状試料はアグロメレート又はアグリゲイトを含んでおり、また、測定者は一般に一次粒子の粒子径分布に関心があるので、クラスターは、通例、測定前に一次粒子に分散される。

本法は光学モデルにおいて球形粒子を仮定しているため、非球形粒子については球相当粒子径分布が得られる。その結果、得られた粒子径分布は、ほかの物理的原理(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。

本法は、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、懸濁液、乳濁液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る。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。なお、本測定法はISO 13320-1 (1999)及び9276-1 (1998)に準拠したものである。

1. 装置

装置は電氣的ノイズ、機械的振動、温度の変動、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3.06-1に示すが、他の構成の装置を用



- 1: オプスキュレーション(減衰率)検出器
- 2: 散乱光
- 3: 直射光
- 4: フーリエレンズ
- 5: レンズ4で集められない散乱光
- 6: 粒子集団
- 7: レーザー光源
- 8: ビーム調整部
- 9: レンズ4の有効距離
- 10: 多素子検出器
- 11: レンズ4の焦点距離

図3.06-1 レーザー回折装置の構成例

いることもできる。

装置は、レーザー光源、ビーム処理用レンズ、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の多素子検出器からなる。散乱光データをデコンボリューション処理により体積基準分布に変換し、関係するデータ解析及び記録用に変換するためのデータ処理機能も必要である。

粒子は二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には有用である。

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。直射光と散乱光からなる全角度の光強度分布は、1枚のレンズ又は複数のレンズによって多素子検出器の上に集光される。これらのレンズにより、ビーム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、連続的な角度の光強度分布は、一連の検出器素子上で離散的な空間強度分布に変換される。

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、レンズによって集光され、検出器に到達することに注意しておかねばならない。

2. 測定法の予備的検討

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の試験条件(例えば、分散媒、試料分散体の調製法)の変動が小さくな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ができる。

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 μm ~ 3 mmの範囲にある粒子に限られてきた。レン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。

2.1. サンプルング

サンプルング法は、粒子径測定に必要な試料を代表する適当

量採取するために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。

2.2. 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、逆にクラスターをできるだけそのままの状態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、測定対象粒子は一次粒子又はクラスターのいずれかである。

測定法の確立に当たっては、粒子が粉砕されていないか、逆に、粒子又はクラスターの分散が十分であ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、粒子径分布の変化をモニターすることによって行うことができる。試料が良好に分散されていて、粒子が壊れにくい又は溶解しないときには、測定された粒子径分布の有意な変化は認められない。さらに、晶析、粉碎の試料を調製する工程が変更された場合、本法の適用性については、例えば、顕微鏡によって比較することにより、検証しておかねばならない。

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

乳濁液、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)がよく用いられる。これらの液体分散系については、通例、光学セル、攪拌器と超音波発生器が付属した分散槽、ポンプ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液を用いる場合には、非循環性の攪拌セルが有用である。

機械的な力により凝集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。

試料の最大粒子径が装置の測定範囲を超える場合には、大き過ぎる粒子はふるい分けによって除去できるが、この場合、除去した粒子の質量と百分率を記録しておく。しかし、ふるい分けした後の試料は、別途立証することができなければ、もとの試料を代表するものではないということに注意しておかねばならない。

2.3. 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、以下の条件を満たしていなければならない。

- (i) 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。
- (ii) 試料粒子とは異なる屈折率を有すること。
- (iii) 試料粒子に対して非溶剤であること(純粋な液体又はあらかじめ過飽和した飽和溶液)。

- (iv) 試料粒子の粒子径を変化させないこと(例えば、溶解、溶解促進又は再結晶効果による)。
- (v) 安定な分散系が容易に得られること。
- (vi) 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。
- (vii) 再循環、攪拌及びろ過が可能である適切な粘性を有すること。

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に緩衝化することが適切な分散剤の選択に役立つ。

目視又は顕微鏡観察により、分散液の特性について、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、スパーテル又はボルテックスミ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当たっては、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。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を行う。

2.4. 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。真空ユニットは、その排出気体が測定を妨害しないよう測定領域から離しておかねばならない。

2.5. 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。

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、幾つかの異なった粒子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【例えば、オプスキュレーション(減衰率)、光学濃度、全質量に比例的な数値(proportional number of total mass)】】。

2.6. 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走査が行われる。

2.7. 適正な光学モデルの選択

時にはほか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の仮定(粒子径、吸光度、屈折率、表面粗度、結晶の配向性、混合物か否かなど)に依存する。屈折率の値(使用した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。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、小粒子の量が実際よりも多く見積もられることになる。複素屈折率の実数部と虚数部に関して仮定された値の僅かな違いが、測定された粒子径分布に有意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。屈折率の虚数部の小さい値(約0.01 ~ 0.1*i*)は、粒子の表面粗度による吸光度を補正するのによく用いられる。一般に、構造(例えば、形状、表面粗度、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ことに注意しておかねばならない。

2.8. 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、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。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、繰返し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る。

要求される精度は、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精度は、主として試料特性(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精度は、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。しかし、分布の中央値(例えば、 x_{50})について、相対標準偏差RSD($\% \leq 10\%$ [$n=6$])のような、精度に関する許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})について、RSD $\leq 15\%$ [$n=6$]のように許容基準がより緩和される。10 μm 未満の粒子では、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よい。

3. 測定

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)ビームを通過させる。粒子によって種々の角度に散乱された光は、多素子検出器で測定される。散乱パターンは数値化され、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。

3.1. 測定前の注意事項

- (i) 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。
- (ii) 溶媒の引火又は粉塵爆発を防ぐために、全ての装置部品は接地しておくこと。
- (iii) 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、直射日光が当たっていないこと)を点検すること。
- (iv) 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。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。

3.2. 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。分散試料は確立された測定法に従って測定される。

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(大きさと位置)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。

3.3. 散乱パターンの粒子径分布への変換

このデコンボリューションのステップは、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ため、粒子を球形と仮定することは、特に重要である。さらに、測定されたデータは、常に幾らかのランダム誤差と系統誤差を含んでおり、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幾つかの数学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)、幾つかの制約条件(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全てを含んでいる。

用いたアルゴリズムは装置のメーカー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、計算された粒子径分布に差異を生じることがある。

3.4. 繰返し回数

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

4. 結果の記録

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す。図示する場合には、 x を横軸に、従属変数である $Q_3(x)$ を縦軸にしてプロットする。最も一般的な特性値は、粒子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% 及び 90% における粒子径(それぞれ、 x_{10} 、 x_{50} 及び 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。

さらに、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記録しておかねばならない。測定結果は、装置、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。

5. 装置の性能管理

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。

5.1. 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ことを確認しておくことは必要である。これは、工業的に広く用いられ、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、測定領域への輸送、測定及びデコンボリューション処理を含めて、全体の測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。

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、合意された詳細な操作手順に従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。粒子密度が全ての粒子径区分について同一であれば、体積基準粒子径分布は、質量基準粒子径分布と同一の表示となる。

標準物質について、少なくとも3回の繰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働しているものとみなす。また、 x_{10} と x_{90} に関する平均値は、保証範囲からの逸脱が5%を超えないものとする。なお、10 μm 未満の粒子については、これらの値はいずれも2倍とする必要がある。

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)が異なることに起因する。

認証された標準物質を用いることが望ましいが、物理的性質が明確に規定された他の標準物質を用いてもよい。これらは、高品位で一定の組成と粒子径分布を有する物質であり、そ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。

5.2. 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。

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、測定領域への試料の輸送、測定とデコンボリューション手順を含めて、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とが極めて重要である。

医薬品各条中に別に規定されるもののほか、標準物質の x_{50} につき、保証範囲からの逸脱が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。ただし、10 μm 未満の粒子については、これらの値は、2倍として考える。なお、装置の校正については、「5.1.校正」においてより厳密な条件が定められている。

一般試験法の部 4.03 消化力試験法の条 2.2. チロシン検量線の項を次のように改める。

4.03 消化力試験法

2.2. チロシン検量線

消化力試験用チロシン標準品を105°Cで3時間乾燥し、その50 mgを正確に量り、0.2 mol/L塩酸試液に溶かし、正確に50 mLとする。この液1 mL、2 mL、3 mL及び4 mLを正確に量り、それぞれに0.2 mol/L塩酸試液を加え、正確に100 mLとする。それぞれの液2 mLを正確に量り、0.55 mol/L炭酸ナトリウム試液5 mL及び薄めたフォリン試液(1→3) 1 mLをそれぞれ正確に加え、直ちに振り混ぜ、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で30分間放置した後、これらの液につき、0.2 mol/L塩酸試液2 mLを正確に量り、同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長660 nmにおける吸光度 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 を測定する。縦軸に吸光度 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 を、横軸にそれぞれの液2 mL中のチロシン量(μg)をとり、検量線を作成する。吸光度差1に対するチロシン量(μg)を求める。

一般試験法の部 6.02 製剤均一性試験法の条を次のように改める。

6.02 製剤均一性試験法

本試験法は、三薬局方で調和合意に基づき規定した試験法である。

なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「 \blacklozenge 」で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することとした項は「 \diamond 」で囲むことにより示す。

製剤均一性試験法とは、個々の製剤の間での有効成分含量の均一性の程度を示すための試験法である。したがって、本試験法は、別に規定される場合を除き、単剤又は配合剤に含まれる個々の有効成分に対して適用される。

錠剤、カプセル剤、散剤又は顆粒剤の分包品、アンプル入り注射剤等は、個々の製剤中に有効成分の1回服用量又は複数個

で1回用量になるように有効成分を含有している。そのような製剤の有効成分の含量の均一性を保証するには、ロット内の個々の製剤中の有効成分量が、表示量を中心とした狭い範囲内にあることを確認する必要がある。ただし、液剤、懸濁剤、乳剤又はゲルからなる局所皮膚適用製剤へは本試験を適用しない。

製剤含量の均一性は、表6.02-1に示したように含量均一性試験又は質量偏差試験のいずれかの方法で試験される。含量均一性試験は、製剤個々の有効成分の含量を測定し、それぞれの成分の含量が許容域内にあるかどうかを確認する試験で、全ての製剤に適用できる。

質量偏差試験は次の製剤に適用できる。

- (i) \diamond 成分が完全に溶解した \diamond 液を個別容器に封入した製剤(軟カプセルを含む)。
- (ii) 他の有効成分及び添加剤を含まず、単一の成分のみからなる散剤、顆粒及び用時溶解の注射剤などの固形製剤を個別容器に封入したもの。
- (iii) \diamond 成分が完全に溶解した \diamond 液を、最終容器内で凍結乾燥することにより製した用時溶解の注射剤などの固形製剤で、その調製法がラベル又は添付文書に記載されているもの。
- (iv) 硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が25 mg以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で25%以上のもの。 \diamond ただし、有効成分を含まない部分(コーティング部、カプセル殻など)を除いて計算する。 \diamond 25%より低い成分がある場合、その成分は含量均一性で試験する。

上記の条件を満たさない製剤は、含量均一性で試験する。ただし、(iv)に示された製剤で、25 mg/25%の閾値に達しなかった場合でも、製造工程のバリデーション及び製剤開発のデータから最終製剤の有効成分の濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下であることが示され、試験法の変更が認められた場合には、質量偏差試験を適用できる。有効成分濃度RSDは、個々の製剤に対する有効成分濃度(w/w, w/v)のRSDで、個々の製剤中の有効成分含量を製剤質量で除することにより求められる。RSDの一般式は表6.02-2を参照。

1. 含量均一性試験

試料30個以上をとり、下記に示す方法に従って試験する。定量法と含量均一性試験とで異なる測定法を用いた場合には、補正係数が必要となる場合もある。

- (i) 固形製剤：試料10個について個々の製剤中の有効成分含量を適切な方法で測定し、表6.02-2を参照して判定値を計算する。
- (ii) 液剤又は半固形製剤：試料10個について、それぞれ定量する。個々の容器から通常の使用法に従って内容物を取り出し、よく混合し、表示量当たりの有効成分含量を適切な方法で測定し、表6.02-2を参照して判定値を計算する。

1.1. 判定値の計算

次の式に従って判定値を計算する。

$$|M - \bar{X}| + ks$$

記号は表6.02-2で定義される。

2. 質量偏差試験

\diamond 本試験は、有効成分濃度(有効成分質量を製剤質量で除したもの)が均一であるという仮定で行われる試験である。 \diamond

適当な方法によりロットを代表する試料について測定し、有効成分の平均含量を求める。この値を A とし、判定値の計算の

適当な方法によりロットを代表する試料について測定し、有効成分の平均含量を求める。この値を A とし、判定値の計算の

適当な方法によりロットを代表する試料について測定し、有効成分の平均含量を求める。この値を A とし、判定値の計算の

適当な方法によりロットを代表する試料について測定し、有効成分の平均含量を求める。この値を A とし、判定値の計算の

表6.02-1 含量均一性試験及び質量偏差試験の各製剤への適用

剤形	タイプ	サブタイプ	含量/有効成分濃度	
			25 mg以上 かつ25%以上	25 mg未満 又は25%未満
錠剤	素錠		MV	CU
	コーティング錠	フィルムコーティング錠	MV	CU
		その他	CU	CU
カプセル剤	硬カプセル		MV	CU
	軟カプセル	懸濁剤, 乳化剤, ゲル	CU	CU
		液剤	MV	MV
個別容器に入った固形製剤 ○(分包品, 凍結乾燥製剤等)。	単一組成		MV	MV
	混合物	最終容器内で溶液を 凍結乾燥した製剤	MV	MV
		その他	CU	CU
個別容器に入った製剤 ○(完全に溶解した液)。			MV	MV
その他—この表の上記の剤形に分類されな い製剤のうち, 坐剤, 経皮吸収型製剤(貼付 剤), 及び有効成分の全身作用を目的とした 皮膚に適用する半固形製剤などを含む。			CU	CU

CU: 含量均一性試験, MV: 質量偏差試験

表6.02-2

変数	定義	条件	値
\bar{X}	表示量に対する%で表した個々の含量の平均 (x_1, x_2, \dots, x_n)		
x_1, x_2, \dots, x_n	試験した個々の試料に含まれる有効成分含量 (表示量に対する%)		
n	試料数(試験した試料の全個数)		
k	判定係数	試料数 n が10のとき	2.4
		試料数 n が30のとき	2.0
s	標準偏差		$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
RSD	相対標準偏差 (平均値に対し, %で表した標準偏差)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (ケース1)	基準値	$98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
$T \leq 101.5$ の場合に適用		$\bar{X} < 98.5\%$	$M = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > 101.5\%$	$M = 101.5\%$ ($AV = \bar{X} - 101.5 + ks$)
M (ケース2)	基準値	$98.5\% \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$ ($AV = ks$)
$T > 101.5$ の場合に適用		$\bar{X} < 98.5\%$	$M = 98.5\%$ ($AV = 98.5 - \bar{X} + ks$)
		$\bar{X} > T$	$M = T\%$ ($AV = \bar{X} - T + ks$)
判定値(AV)			一般式: $ M - \bar{X} + ks$ (種々の場合の計算は上に示した)
$L1$	判定値の最大許容限度値		$L1 = 15.0$ 他に規定する場合を除く。
$L2$	個々の含量の M からの最大許容偏差	個々の含量の下限值は $0.75M$, 上限値は $1.25M$ ($L2 = 25.0$ とする)	$L2 = 25.0$ 他に規定する場合を除く。
T	表示量に対する%で表した製造時における 個々の製剤中の目標含量。各条で別に規定す る場合を除き, T は100.0%とする。		

項で示したように, 表示量に対する%として表す。試料30個以上をとり, 下記に示す方法に従って試験する。

(i) 素錠又はフィルムコーティング錠: 試料10個について個々の質量を精密に量り, 定量法により求めた平均含量から, 計算により個々の試料の含量推定値を求め, 表示量に対する%で表す。判定値を計算する。

(ii) 硬カプセル剤: 試料10個について, 試料と質量の対応性

に留意しながら, 個々の質量をカプセルごと精密に量る。カプセルから内容物を適切な方法で除去し, 個々の空のカプセルの質量を精密に量る。個々の試料の質量から対応する空のカプセルの質量を差し引いて, それぞれの試料の内容物の質量を求める。内容物の質量と定量法により求めた平均含量から, 計算により個々の試料の含量推定値を求め, 表示量に対する%で表す。判定値を計算する。

(iii) 軟カプセル剤：試料10個について、試料と質量の対応性に留意しながら、個々の質量をカプセルごと精密に量る。カプセルを切り開き、内容物を適当な溶媒で洗い出す。室温に約30分間放置し、残存している溶媒を蒸発させて除去する。このとき、カプセルが吸湿又は乾燥することを避けなければならない。個々の空カプセルの質量を精密に量り、個々の試料の質量から対応する空カプセルの質量を差し引いて、内容物の質量を求める。内容物の質量と定量法により求めた平均含量から、計算により個々の試料の含量推定値を求め、表示量に対する％で表す。判定値を計算する。

(iv) 錠剤とカプセル剤以外の固形製剤：「硬カプセル」の項に記載された方法と同様に個々の製剤を処理する。判定値を計算する。

(v) 液剤：試料10個について、通常の使用法に従って取り出した内容物の質量を正確に量る。必要ならば、密度を用いて容量に換算する。取り出した個々の内容物の質量又は容量と定量法により求めた含量から含量推定値を計算し、表示量に対する％で表す。判定値を計算する。

2.1. 判定値の計算

「含量均一性試験」の項に従って判定値を計算する。ただし、 \bar{X} は A_0 に、また個々の試料の有効成分含量は下記に示した有効成分含量の推定値に置き換える。

x_1, x_2, \dots, x_n ：試料1個に含まれる有効成分含量の推定値

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$$

w_1, w_2, \dots, w_n ：試験した個々の試料の質量

A ：適当な方法で測定して求めた有効成分含量(表示量に対する％)

\bar{W} ：個々の質量(w_1, w_2, \dots, w_n)の平均値

3. 判定基準

別に規定するもののほか、次の判定基準を適用する。

(i) 固形製剤、半固形製剤及び液剤：初めの試料10個について判定値を計算し、その値が $L1\%$ を超えないときは適合とする。もし判定値が $L1\%$ を超えるときは、更に残りの試料20個について同様に試験を行い、判定値を計算する。2回の試験を併せた30個の試料の判定値が $L1\%$ を超えず、かつ個々の製剤の含量が、含量均一性試験又は質量偏差試験の「判定値の計算」の項で示した $(1 - L2 \times 0.01)M$ 以上で、かつ $(1 + L2 \times 0.01)M$ を超えるものがないときは適合とする。別に規定するもののほか、 $L1$ を15.0、 $L2$ を25.0とする。

一般試験法の部 6.04 制酸力試験法の条 2. 操作法の項を次のように改める。

6.04 制酸力試験法

2. 操作法

計算式で a の量が20～30 mLになる量の試料をとり、試験を行う。

原体又は固体制剤の試料を精密に量り、200 mLの共栓フラスコに入れ、0.1 mol/L塩酸100 mLを正確に加え、密栓して37

±2°Cで1時間振り混ぜた後、ろ過する。ただし、0.1 mol/L塩酸を加える際にガスが発生する場合には注意して加え、密栓する。冷後、必要ならば再びろ過する。ろ液50 mLを正確に量り、過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する(pH測定法(2.54)、終点pH 3.5)。同様の方法で空試験を行う。

液体製剤は、試料を正確に量り、100 mLのメスフラスコに入れ、水を加えて45 mLとし、振り混ぜながら0.2 mol/L塩酸50 mLを正確に加え、次に水を加えて100 mLとする。これを200 mLの共栓フラスコに移し、残留物は水20.0 mLで洗い込み、密栓して37±2°Cで1時間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液60 mLを正確に量り、過量の塩酸を0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.50)する(pH測定法(2.54)、終点pH 3.5)。同様の方法で空試験を行う。

制酸力(0.1 mol/L塩酸消費量/1 g又は1日服用量)(mL)

$$= (b - a) \times 2 \times t / s$$

a ：0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

b ：空試験における0.1 mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

t ：原体は1000 mg、製剤は1日服用量(固体制剤の場合mg、液体製剤の場合mL)

s ：試料の量(原体及び固体制剤はmg、液体製剤はmL)

一般試験法の部 6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法の条の次に次の二条を加える。

6.14 吸入剤の送達量均一性試験法

本試験法は吸入剤(吸入エアゾール剤や吸入粉末剤)から噴霧、放出される薬物量の均一性を定量的に評価するものである。これらの製剤から患者に投与される薬物量は均一であることが必要であり、本試験によって確認する。以下に評価のための例を示す。製剤の特性により、以下に示す試験法から適切なものを選択すること。ただし、吸入器内及び吸入器間の送達量均一性を合わせて評価できる試験法も含めて、独自のものを設定することも可能である。

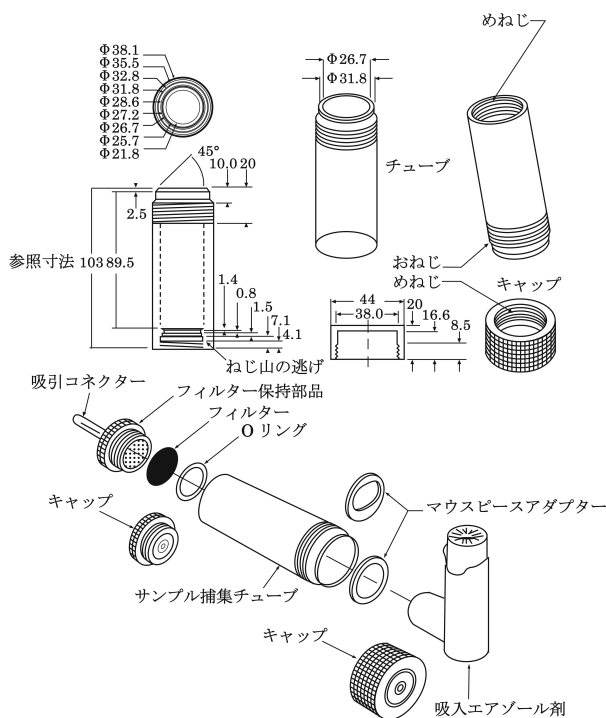
1. 吸入エアゾール剤の試験法

吸入エアゾール剤は、通例バルブを下向きにした状態で吸入する。バルブを上向きの状態で吸入する製剤には、送達する薬物を完全に捕集することが担保できる方法を用いて、同等の試験を適用する。

送達薬物捕集装置は、送達する薬物を定量的に捕集することができなければならない。

以下に示す装置(図6.14-1)及び測定法を用いることができる。

この装置は、ステンレス製の網のようにフィルターを固定することができる網目のあるフィルターサポートを取り付けたフィルター保持部品、フィルター保持部品に留め具で又はねじって取り付ける捕集チューブ、捕集チューブとマウスピースの間の気密性を確保できるマウスピースアダプターで構成される。必要に応じて、吸入器のマウスピースの前面がサンプル捕集チューブの前面又は2.5 mm下がった肩の面と同一平面であることが担保できるマウスピースアダプターを用いる。吸引コネク



特に記載がない限り、数字は mm を示す。

図6.14-1 吸入エアゾール剤用の送達薬物捕集装置

ターを、吸引ポンプと流量調節装置で構成される装置系に接続する。ポンプは、フィルターと吸入器を接続し完全に組み立てた状態で、毎分28.3 L (±5%)の吸入流量が得られるように調節する。有効成分の大気中への損失を避けるため、絶えず吸引しておく。フィルター保持部品は、直径25 mmの円板フィルターを装着することができるように設計されている。装置の組立てに使用される円板フィルターや他の構成部品は、有効成分又はフィルターからの有効成分の抽出に使用される溶媒と適合性がよいことが求められる。捕集チューブの一方の端は、フィルター保持部品に円板フィルターを漏れなく装着することができるように設計されている。組み立てられた時に、フィルター保持部品から吸引ポンプで吸引する際に捕集チューブを通して吸引される空気の全量が吸入器を通過するように、装置の各構成部分の間の結合部分は気密性を確保する。

1.1. 試験法1：吸入器内の送達量の均一性の評価

吸入器1個をとり、試験を行う。吸入剤の使用法に特に記載がなければ、5秒間吸入器を振り混ぜた後、1回捨て噴霧を行う。倒置した吸入器から装置内に噴霧し、完全に噴霧させるため十分な時間バルブを押し続ける。この手順を、用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する噴霧回数に達するまで繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に送達量測定を2回繰り返す。

残り $(n/2)+1$ の噴霧回数になるまで、5秒以上の噴霧間隔で吸入器の捨て噴霧を行う。 n は表示されている吸入可能噴霧回数である。上記と同様の手順で送達量測定を4回繰り返す。

残り3回用量の噴霧回数になるまで、5秒以上の噴霧間隔で吸入器の捨て噴霧を行う。上記と同様の手順で送達量測定を3回繰り返す。以上の操作により、吸入器1個に対して、使用開始時の3回、中間期の4回、使用終了時の3回、合計10回の送達

量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

1.2. 試験法2：吸入器間の送達量の均一性の評価

吸入器1個をとり試験を行う。吸入剤の使用法に特に記載がなければ、5秒間吸入器を振り混ぜた後、1回捨て噴霧を行う。倒置した吸入器から装置内に噴霧し、完全に噴霧させるため十分な時間バルブを押し続ける。この手順を、用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する噴霧回数に達するまで繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に吸入器9個につき送達量測定を繰り返す。以上の操作により、吸入器10個に対して、使用開始時の各1回ずつ、合計10回の送達量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、送達量10個を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

2. 吸入粉末剤の試験法

送達薬物捕集装置は、送達する薬物を定量的に捕集することができなければならない。吸入エアゾール剤の測定に用いる装置と同サイズの捕集チューブ及びフィルターで測定に必要な流量が得られる場合は、吸入エアゾールと同様の装置を用いることができる。適当なチューブは表6.14-1に示す。表6.14-1及び図6.14-2に示されたスキームに従い、捕集チューブを流路システムに接続する。

表6.14-1 図6.14-2の構成部分の規格

コード	部品	詳細
A	サンプル捕集チューブ	内径34.85 mm ×長さ12 cm
B	フィルター	47 mmガラス繊維フィルター
C	コネクター	内径≧8 mm (例, P3をつなぐ低直径分岐ノズルを有する短い金属製連結部)
D	吸引チューブ	内径≧8 mm, 内容量25±5 mLの適切な長さのチューブ
E	二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以下の二方ソレノイドバルブ
F	吸引ポンプ	吸引ポンプは吸入器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。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二方ソレノイドバルブに連結する。
G	タイマー	必要な時間二方ソレノイドバルブを駆動することができるタイマー
P1	圧力タップ	サンプル捕集チューブの内表面にある内径2.2 mm, 外径3.1 mmのタップであり, 中央にあり, バリがなく, 吸入口から59 mmに位置する。圧力タップP1は, 送達物を捕集している間は大気にさらされてはならない。大気圧との差圧はP1で測定する。
P2, P3	圧力計	絶対圧力
H	流量調節バルブ	最大Cv≧1で制御可能な調節バルブ

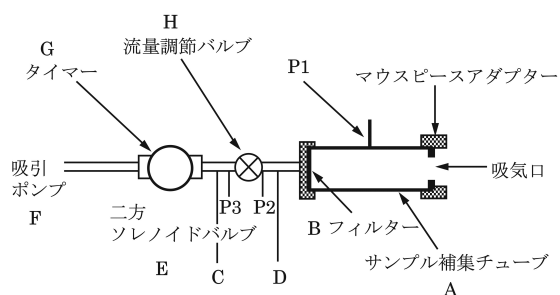


図6.14-2 吸入粉末剤用のサンプリング装置

別に規定するもののほか, 次に示す手順に従って, 捕集チューブ, 関連する空気流路システム, 適当な差圧計, 流出する流量でキャリブレートされた適当な体積流量計を用いて, 空気の流速及び吸引時間を決める。

吸入器を使用方法に従って準備し, 気密性を確保できるマウスピースアダプターを用いて装置の入口に接続する。吸入器のマウスピースの前面がサンプル捕集チューブの前面と同一平面であることが担保できるマウスピースアダプターを用いる。差圧計の一方を図6.14-2に示す圧力読み取りポイントP1に接続し, 他方を大気中に開放する。ポンプのスイッチを入れ, 二方ソレノイドバルブを開き, 差圧計により吸入器を通過する際の圧力低下が4.0 kPa (40.8 cm H₂O)を示すまで, 流量調節バルブを調節する。マウスピースアダプターから吸入器を取り外し, 流量調節バルブに触れずに流量計をサンプリング装置の入口に接続する。流出する体積流量について校正されている流量計を用いるか, 又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。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, 以下の式を用いて計算する。

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

P_0 : 大気圧

ΔP : 流量計を通過する際に低下した圧力

流量が毎分100 Lを超える場合は, 毎分100 L (±5%)の流量となるように流量調節バルブを調節する。流出する体積流量を記録し, 1分間の試験流量 Q_{out} (L)とする。試験流量 Q_{out} で空気4 Lが吸入器のマウスピースから吸引されるように吸引時間 T (秒)を決める。次に示す手順により, 流量調節バルブ内に臨界気流が発生していることを確認する。吸入器を取り付け, 試

験流量 Q_{out} 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6.14-2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, より強力なポンプに換え, 試験流量を再度測定する。

吸入粉末剤には, 1吸入量の粉末がカプセル剤又は他の適切な剤形にあらかじめ秤量されている吸入剤及び1吸入量の粉末が吸入器内で秤量される吸入剤があり, それぞれの機能に応じて以下の試験法により試験を行う。

2.1. 1吸入量の粉末があらかじめ秤量されている吸入剤

吸入器を気密性を確保できるアダプターを用いて装置に取り付ける。規定された条件で吸入器を通して空気を吸引する。用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する放出回数 of 検体をサンプリングできるまでこの操作を繰り返す。装置への送達物を回収, 定量し, 送達量とする。

この手順で更に送達量測定を9回繰り返す。合計10回の送達量測定値を得るための検体のサンプリング手順については, 各製剤の放出機構を考慮して個別に定める。

2種類以上の有効成分を含む製剤では, 各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75 ~ 125%であり, 全ての個々の送達量が基準値の65 ~ 135%であるとき適合とする。基準値の75 ~ 125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは, 10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し, 合計30個の送達量値を得る。基準値の75 ~ 125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり, 基準値の65 ~ 135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば, 規格の範囲を広げることができる。ただし, 基準値の50 ~ 150%を満たさない送達量があつてはならない。

また, 平均送達量は表示した目標送達量の85 ~ 115%である。

2.2. 1吸入量の粉末が吸入器内で秤量される吸入剤

2.2.1. 試験法1: 吸入器内の送達量の均一性の評価

吸入器1個をとり試験を行う。吸入器を気密性を確保できるアダプターを用いて装置に取り付ける。規定された条件で吸入器を通して空気を吸引する。用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する放出回数 of 検体をサンプリングできるまでこ

の操作を繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に送達量測定を2回繰り返す。

残り $(n/2)+1$ の放出回数になるまで、吸入器の捨て放出を行う。nは表示されている吸入可能放出回数である。必要に応じて、吸入器を保存し静電気を放電する。上記と同様の手順で送達量測定を4回繰り返す。

残り3回用量の放出回数になるまで、吸入器の捨て放出を行う。必要に応じて、吸入器を保存し静電気を放電する。上記と同様の手順で送達量測定を3回繰り返す。以上の操作により、吸入器1個に対して、使用開始時の3回、中間期の4回、使用終了時の3回、合計10回の送達量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

2.2.2. 試験法2：吸入器間の送達量の均一性の評価

吸入器1個をとり試験を行う。吸入器を気密性を確保できるアダプターを用いて装置に取り付ける。規定された条件で吸入器を通して空気を吸引する。用法・用量に記載された最小の1回用量に対応する放出回数の検体をサンプリングできるまでこの操作を繰り返す。装置への送達物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で更に吸入器9個につき送達量測定を繰り返す。以上の操作により、吸入器10個に対して、使用開始時の各1回ずつ、合計10回の送達量測定を実施する。

2種類以上の有効成分を含む製剤では、各有効成分について送達量の均一性試験を行う。

平均送達量(試験した個々の送達量の平均値)又は表示した目標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。基準値の75～125%を満たさない送達量が2個又は3個であるときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

もし正当な理由があれば、規格の範囲を広げることができる。ただし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはならない。

また、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

6.15 吸入剤の空気力学的粒度測定法

本測定法は吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価するもので、以下のいずれかの装置又は測定手順に従って行われる。もし正当な理由があれば、修正された装置又は測定手順を使用することができる。

1. 分級ステージの測定

各々の分級ステージの分級特性の最も信頼のおけるキャリブレーションは、エアゾールとしてインパクターを通過する粒子や液滴の空気力学的粒子径と、分級ステージの捕集効率の関係に基づいて行われる。

通常のキャリブレーションは、ジェットノズルの寸法、ジェットノズルとその捕集部分の空間的配置及びインパクターを流れる空気流量といった特性を調べることに由り行う。

ジェットノズルは時間と共に腐食又はすり減りがあるので、分級ステージの限界寸法が規定内にあることを定期的に確認する必要がある。

規格に適合した分級ステージを装着した測定装置のみが吸入剤の空気力学的粒度測定法に使用できる。その他のキャリブレーション方法も正当にバリデーションされれば使用できる。

2. 再飛散

装置2及び装置3においては、薬物の回収量に影響を与える粒子の再飛散(上部から下部の分級ステージへの)を最小化する方法を選択する必要がある。例えば、再飛散を最小化するために、試料の噴射回数を最小としたり、粒子を捕集する捕集板の表面をコーティングしたりする。捕集板の表面のコーティングには、グリセロール、シリコン油又は類似した高粘度の液体を使用する。このコーティングはバリデーションの一部であるが、コーティングの有無により、空気力学的粒度に影響を受けないことを実証すれば、捕集板へのコーティングは省略することができる。

3. 分級ステージ間の薬物損失(ウォールロス)

測定方法の設定やバリデーションではウォールロスを考慮すべきである。ウォールロスが薬物の回収率(マスバランス)に影響を与える量であれば、コントロールしなければならない。ウォールロスには、インパクターの種類、測定条件、製剤のタイプ、インパクターへの噴射量などの多くの要因が影響する。空気力学的粒子径の計算にウォールロスをどのように反映させるかは、ウォールロスの程度と変動に基づいて判断すべきである。例えば、ウォールロスが少ない、又は変動が小さい場合は、捕集板から回収された薬物量の定量結果から、空気力学的粒子径を算出することができる。ウォールロスが多い、又は変動が大きい場合は、ウォールロスを別途回収し、空気力学的粒子径を算出する際に考慮する必要がある。

4. 薬物の回収率(マスバランス)

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、吸入器から噴射された量、すなわちマウスピースアダプターと測定装置で回収された薬物量が期待値に対して許容範囲内であることを確認するため、マスバランスをとることが必要である。マウスピースアダプター及び測定装置の全ての構成部分から回収された総薬物量を、用法・用量に記載された最小用量当たりの量に換算した値が、吸入剤の送達量均一性試験法(6.14)で測定された平均送達量の75%以上、かつ125%以下でなければ