

## 1 無菌医薬品包装の完全性評価

### 2 1. まえがき

3 無菌医薬品の包装完全性は、無菌製剤の包装が製剤品質を維持するのに必要な微生物の侵入及び物質の出入りを防止する能力である。

6 本参考情報は、製剤の保護の観点から、品質に影響を及ぼす微生物、反応性ガス及び他の物質からのバリア機能を有することが求められる無菌医薬品の一次包装又は場合によって二次包装について、包装完全性を評価するために用いられる。不適切な設計によって、又は製剤の製造工程若しくは有効期間までの保存中における何らかの異常によって生じた予期しない漏れにより、この包装の目的としているバリア性を保てず、その結果、製剤の無菌性を始めとした品質を維持できない場合、それは包装欠陥となる。

15 包装完全性試験の適用は、製剤の開発から始まり、上市後の製品安定性プログラムを通して、その製品ライフサイクル中、継続するものである。

### 2. 包装完全性と試験

#### 2.1. 包装完全性の考え方

20 無菌医薬品の包装完全性は、製品の品質を使用時まで保証するために必要である。無菌医薬品の一次包装は、外部からの微生物の侵入がないことを保証する必要がある。加えて、水蒸気や酸素などのガスが一次包装内外を移動することにより製剤品質に影響を及ぼす場合、一次包装でガスの移動量を管理するか、又は二次包装も含めて複数の包材を組み合わせて、品質を維持する必要がある。

27 この際、ほとんどの包装は、その種類により気体の漏れと透過が存在することに留意する必要がある。多くの場合、適格な包装に対して漏れと透過とを区別することは困難である。そのため、完全な包装とは、個々の製剤包装の最大許容漏れ限度に適合することで微生物の侵入を防ぐと共に、ガス/その他の物質の侵入/移動による製剤の品質不良を防ぐものであり、その製剤が物理化学的及び微生物学的な規格に適合することをデータで結び付けて保証するべきものである。包装完全性試験には、物理化学的手法にてリークを見つける方法(漏れ試験)、包装のシール部分の適格性を確認することで、漏れが発生しないことを保証する方法(シール試験)、及び生物学的手法にて微生物に対するバリア性を確認する方法(微生物チャレンジ試験)がある。無菌医薬品はこれらのいずれか又は複数の試験によって、包装完全性が保証される。

41 漏れ試験又はシール試験の適用に当たっては、個々の製剤の包装が持つ特性に合わせた最適化が必要である。また設定する試験法の検出限界、正確性及び精度を実証するためにバリデーションが求められる。

#### 2.1.1. 漏れ試験

46 物理化学的手法により、漏れの生じるその孔若しくは経路を定性的に検出又は定量的に測定することによって、その包装の完全性を維持する能力を保証する試験である。漏れ試験は定性的漏れ試験及び定量的漏れ試験からなる。

50 定性的漏れ試験の結果は不確実性を伴っており、信頼できる結果を得るためには、大きなサンプルサイズと厳しい試験条件管理を必要とする。定性的漏れ試験法は、有用なリークの検出

53 手段であるが、決定的な包装完全性の検証として適していない。一方で、リーク箇所を正確に位置づけするためには有効な試験

55 である。  
56 定量的漏れ試験は、漏れに伴って生じる物理化学的な変化を定量的に評価する試験であり、最大許容漏れ限度を設定し管理するための客観的なデータが得られるものである。

59 主な定性的及び定量的漏れ試験法の例を下記に挙げる。目的によりその他の方法も用いられる。

61 (定性的漏れ試験法)

62 液没試験法

63 液体漏れ試験法

64 トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)

65 スニッフ法(ヘリウム漏れ試験法1)

66 (定量的漏れ試験法)

67 密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)

68 真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)

69 加圧積分法(ヘリウム漏れ試験法2)

70 真空チャンバー法(ヘリウム漏れ試験法3)

71 浸漬法(ヘリウム漏れ試験法4)

72 高電圧リーク試験法(ピンホール試験法)

73 ヘッドスペースガス・レーザー分析法

#### 2.1.2. シール試験

75 容器シール又は嵌合に関するパラメーターが妥当であることを確認し、包装の完全性を維持する能力を間接的に保証するための試験である。根拠に基づいて設定したシール試験の実施は、閉塞に必要な特性を継続的に把握し、包装完全性を保証するために有用である。シール試験法として示した例(表1)の他、各種の方法が用いられる。

#### 2.1.3. 微生物チャレンジ試験

82 生きた微生物又は微生物胞子を用いて包装の完全性を定性的に評価する生物学的試験である。微生物チャレンジ試験は、微生物侵入阻止の直接証拠を求める場合に有用である。試験で評価される微生物侵入には、微生物の増殖又は運動による経路の通過と、液体を介する微生物の受動的輸送が含まれる。

87 微生物学的試験の実施は、微生物侵入阻止の証拠となり得る適切な物理化学的漏れ試験法が確立されていない、又は最大許容漏れ限度が微生物の侵入の可否に依存している場合に効果的である。

91 推奨される一般的な実施事項は以下のとおりである。試験には品質管理された微生物を用いる。科学的に妥当な他の方法も用いることができる。

94 対象となる製剤の一次包装内に無菌的に液体培地を入れ、その製剤を1 mL当たり $10^6$  CFUの菌液に30分以上浸漬する。この製剤を培養し、培地の混濁の有無を確認する。

### 2.2. 製剤の開発と製造における包装完全性とその試験

98 無菌医薬品の包装完全性を確保するには、製品ライフサイクルのステージに応じた試験法の選択が重要となる。

#### 2.2.1. 包装の設計

101 製剤の開発段階における包装設計では、微生物の侵入による無菌性の破綻に加えて、一次包装を通過する各種のガスが品質に及ぼす影響を評価し、その知見に基づいて最大許容漏れ限度を設定することが求められる。評価に当たっては、製品の品質に影響を与える漏れを検出できることが検証された定量的漏れ試験法を用いることが望ましい。

107 評価に用いるサンプルは、設計におけるワーストケースを想  
108 定し作製すること。

109 微生物以外の影響が無視できるものであれば、管理すべき  
110 許容漏れ限度は微生物侵入リスクを考慮し設定されることにな  
111 る。これは微生物チャレンジ試験によって検証するか、又は漏  
112 れ試験により論理的に微生物の侵入なきことを証明することに  
113 より、設定が可能である。一方で製剤品質の維持にヘッドス  
114 ペース内の酸素濃度を低値に維持する必要がある場合など、微生  
115 物侵入の防止だけでなく物質の通過を管理できる許容漏れ限度  
116 の設定が必要な場合、定性的な微生物チャレンジ試験の検証の  
117 みでは不十分となる。その他の定性的試験も目的に応じた情報  
118 を得るために有意義である。

### 119 2.2.2. 製剤の製造

120 内容物を充填した製剤の製造において包装完全性試験は、不  
121 完全な包装の医薬品の出荷を防止するために重要である。試験  
122 は開発段階での包装の設計及び初期の工程バリデーションで認  
123 められた包装欠陥に基づいて、漏れ試験及びシール試験と共に、  
124 補助的な情報を得るための製造中の目視検査の適切な組合せに  
125 より設定される。

126 製剤の製造工程において包装完全性評価に用いられる漏れ試  
127 験の例には、液没試験法、液体漏れ試験法、トレーサ液体試験  
128 法(染料浸透試験法)、密封チャンパー法(圧力変化漏れ試験法1)、  
129 真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)、高電圧リーク試験法(ピ  
130 ンホール試験法)、ヘッドスペースガス・レーザー分析法が含  
131 まれる。またシール試験の例には、表1に示した方法が挙げら  
132 れる。

133 製造ロットの一部をサンプルとして用いる試験は、包装完全  
134 性を確認する手段となる。これに対し製造ロット全体の非破壊  
135 漏れ試験は、包装完全性の継続的かつより大きい保証となる。  
136 シール試験の結果と包装完全性との関連性があらかじめ検証さ  
137 れている場合は、シール試験の実施により包装完全性を間接的  
138 に保証することができる。製造業者は、工程バリデーション段  
139 階で得られた統計的工程管理結果及び製造開始後の製剤品質の  
140 傾向分析に基づいて、必要な検体数を設定し、その妥当性を示  
141 すことが求められる。口部を熔閉又は熔着して封じるガラス製  
142 又はプラスチック製アンプルには、通例、全数非破壊漏れ試験  
143 が実施される。

144 工程バリデーションにおける包装完全性試験の主目的は、設  
145 定された操作パラメーター内で問題なく運転した工程で高品質  
146 の製剤包装を得ると共に、重大な包装欠陥の発生率を十分に低  
147 くすることである。工程内及び最終製品の包装完全性試験は、  
148 実施した場合でも、完全な包装設計を補完するものであり、初  
149 期の設計時の確認に代わるものではない。

### 150 2.2.3. 安定性試験及び安定性モニタリングでの包装完全性の 151 評価

152 医薬品の保存中における新たな漏れの発生リスクを評価する  
153 ため、安定性プログラムの一部として包装完全性を評価する必  
154 要がある。試験はその機構と非汚染を保証する論拠を理解した  
155 上で、最大許容漏れ限度に可能な限り近接した検出能力をもつ  
156 方法を用いることが推奨される。

157 安定性試験における包装完全性試験に必要な試料の量は過去  
158 の開発及びバリデーション試験を考慮し、その試験目的を達成  
159 できる量とする。非破壊試験である場合は製剤の安定性を試験  
160 するサンプルについて、試験前に包装完全性を点検できる。

161 物理化学的漏れ試験法又は微生物の侵入可否を適切に評価で  
162 きる試験で、一定の水準が確保されている場合には、安定性試  
163 験における無菌試験を代替することができる。反対に、安定性  
164 プログラムの中で製品の有効期間にわたる包装完全性を保証す  
165 る試験として無菌試験のみを実施する場合は、無菌試験のみで  
166 十分と考える根拠が求められる。

### 167 2.3. 試験法の選択基準

168 個々の漏れ試験又はシール試験の方法は、全ての製剤の包装  
169 に適用できるものではない。製剤包装によっては、製品のライ  
170 フサイクル中に、複数の試験法が必要となることがある。その  
171 ため包装完全性の保証には適切な試験法の選択やパラメーター  
172 の設定と、選択した試験法がその製剤に適用できるかの検証が  
173 必要である。試験法の選択に関して、下記の製剤特性が考慮さ  
174 れる。

175 包装の内容物：物理状態(液体、固体)。液体の電気伝導度。  
176 ヘッドスペースのガスの有無とその種類。試験材料/試験条件  
177 との適合性。

178 包装の構造と物理化学的特性：包装の硬度。可動性の有無。  
179 重合体に添加する揮発性物質の影響。材質の電気伝導度及び静  
180 電容量。漏れではない通過するガス量。

181 包装と内容物への影響(破壊試験と非破壊試験)：例えば、ア  
182 ンプルなどの全数検査を必要とする包装完全性試験は、包装と  
183 内容物に対して品質影響を与えない非破壊試験でなくてはなら  
184 ない。

### 185 2.4. 試験方法の設定と検証

186 漏れ試験又はシール試験の適用対象となる個々の製剤包装系  
187 に対して高感度かつ正確で頑健な、再現性の高い漏れの検出を  
188 保証するために、試験条件の最適化が必要となる。試験方法の  
189 設計と検証には、包装栓システムの設計、構成する物質、予測  
190 される包装漏れの性質、及び製剤内容物が試験結果に及ぼす影  
191 響を適切に考慮して、陽性対照(意図的又は既知の漏れを有し  
192 た包装)及び陰性対照(既知の漏れを有しない包装)が用いられる。  
193 定量的な評価には包装を構成する物質の種類や構造を考慮し、  
194 一定の径を持つ開口部を作る必要がある。

### 195 3. 用語

196 本参考情報で用いる用語の定義は、次のとおりである。

197 **包装完全性**：包装が、製剤の損失を防ぎ、微生物の侵入を阻  
198 止し、有害な気体や他物質の侵入を防ぐ能力であり、このこと  
199 により、その製剤が、全ての必要な安全性及び品質基準に適合  
200 することを保証している。「容器栓システムの完全性」及び  
201 「容器の完全性」は「包装完全性」を意味する。

202 **定量的漏れ試験法**：定量的漏れ試験法では、検出又は測定す  
203 る漏れが、予測できる一連の事象による現象に基づいている。  
204 さらに、漏れ検出の手段は、容易に管理・モニターでき、具体  
205 的な数量データが得られる物理化学的技術に基づいている。

206 **定性的漏れ試験法**：定性的漏れ試験法は、本質的に確率的で  
207 ある。定性的試験は、一連の連続的又は同時的な事象で、それ  
208 ぞれ確率分布で表されるランダムな結果を伴う事象に依存して  
209 いる。したがって、その結果は不確実性を伴っており、有意な  
210 結果を得るためには、大きなサンプルサイズと厳しい試験条件  
211 管理を必要とする。

212 **漏れ**：包装壁の破損又は包材の間隙を通して、液体又はガス  
213 が移動することで、特定の温度・圧力条件下で漏れ経路を通  
214 する気体流速の尺度(質量又は容量単位)で表される。漏れ速

- 215 度は、圧力に容量を掛け、時間で割った次元を有している。例  
 216 えば、国際標準のSI名称は、毎秒パスカル立方メートル  
 217 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ )である。  
 218 リーク：漏れ、又は漏れの生じるその孔若しくは経路のこと  
 219 をいう。  
 220 透過：包装の壁自体を通して、物質が通過することである。  
 221 無菌医薬品の包装において水蒸気を含めたガスの透過は通常起  
 222 こりえる。プラスチック製医薬品容器(主に水性注射剤容器)に  
 223 おける水蒸気の透過については「水蒸気透過試験」が適用され  
 224 る。  
 225 最大許容漏れ限度：製品安全性へのリスクがなく、製品安定  
 226 性への影響がないか無視できる、ある製剤包装に許容できる  
 227 大の漏れ速度(又は孔若しくは経路のサイズ)である。  
 228 陽性及び陰性対照：陽性対照は、既知で意図的な漏れの生じ  
 229 る孔又は経路を有する包装である。陽性対照は、欠陥の種類に  
 230 より、また、大きなサイズの欠陥(試験法の開発時に用いられ  
 231 る)並びに最小サイズの欠陥(試験法の開発及びバリデーション  
 232 研究に用いられる)の試験に用いられる。陰性対照は、既知の  
 233 漏れの生じる孔及び経路を有しない包装である。漏れ試験法の  
 234 開発及びバリデーション研究で用いた陰性対照は、正常に加工  
 235 処理した包材を用いて典型的に組み立てた包装を代表している。  
 236 陽性対照及び陰性対照は、同一試験条件で測定できることが必  
 237 要である。  
 238

表1 シール試験の例

シール試験名称	適用する包装	試験内容
引張強度試験	バッグ製剤、プリスターパックなど	二枚の結合面を剥ぎ離すのに必要な力を測定する。
栓(開栓、閉栓)トルク試験	ねじにより施栓する包装	開栓又は閉栓に必要なトルクを測定する。
破裂試験	バッグ製剤、プリスターパックなど	包装シールが破裂して開くまで圧力を与えて破裂時の圧力又は力を測定する。
残留シール力試験	バイアル製剤など	バイアル上部からキャップを下方方向に一定速度で押し下げていき、移動距離・反発力のプロットが変曲点に達した時点の反発力を測定する。非破壊での試験が可能。
ゴム栓陥没試験	バイアル製剤など	バイアル上部からゴム栓を下方方向に一定速度で押し下げていき、陥没に至るまでの強度を測定する。
巻締めキャップの回転抵抗試験	バイアル製剤など	キャップを空回りさせる時の初期抵抗値を測定する。残留シール力試験と同様に、ゴム栓の弾力によるシール性を評価できる。
空中超音波法	熔着/圧着により接合する包装	超音波信号を包装又は物品のシール区域に通し信号強度の測定により、シール品質を検査する。適切な包装シールと比べ、シールの悪い区域の超音波エネルギーは少なくなる。非破壊での試験が可能。