

## 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

### 次のように改める。

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。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「◆ ◆」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「◇ ◇」で囲むことにより示す。三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

注射剤(輸液剤を含む)の不溶性微粒子とは、気泡ではない容易に動く不溶性の物質で、様々な起源に由来し、製剤中に意図することなく存在し得る物質である。不溶性微粒子数は、その種類に関係なく、最小限に抑えるよう管理される。

不溶性微粒子を測定する方法は2種あり、第1法(光遮蔽粒子計数法)又は第2法(顕微鏡粒子計数法)で試験する。第1法での試験を優先するが、全ての注射剤がそのまま両法で試験できるとは限らず、透明性が低い若しくは粘性の高い乳剤、コロイド、リポソームなど、第1法で試験できない場合は第2法で試験する。同様に、センサー内で気泡を生じる注射剤は、試料調製に注意して試験するか、第2法での試験を必要とする場合がある。注射剤の粘度が高く試験に支障をきたす場合は、必要に応じて適当な微粒子試験用水と同等の溶剤で希釈し、粘度を下げて試験する。

本試験は一部のサンプルを対象として行われる抜取試験であるため、母集団の微粒子数を正しく推定するには、統計学的に適切なサンプリング計画の下で試験が行われなければならない。

### 1. 第1法 光遮蔽粒子計数法

#### 1.1. 装置

微粒子の粒径及び各粒径の粒子数を自動的に測定できる光遮蔽原理に基づいた装置を用いる。◆校正、試料容量精度、試料流量及び計数精度の検証を少なくとも1年1回以上行うことが必要である。

##### 1.1.1. ◆校正

校正用粒子は、少なくとも粒径が5 µm、10 µm及び25 µmの真球状のポリスチレン系の単分散粒子(PSL粒子)を用いて粒径感度測定を行う。PSL粒子は、国内又は国際的な長さのトレーサビリティを持ち、不確かさが3%以内とする。校正用粒子は微粒子試験用水に分散させる。

##### 1.1.1.1. 手動法

装置自身を用い、閾値設定チャンネルを少なくとも3チャンネル用いて、ウィンドー移動式ハーフカウント法で粒子感度の測定を行う。ウィンドーは測定粒径の±20%とする。指定の粒径の粒子感度測定終了後、粒子感度測定点から装置メーカーの指定する方法により粒径応答曲線を作成し、装置の5 µm、10 µm及び25 µmの閾値を求める。

##### 1.1.1.2. 電気法

多チャンネル波高分析器を用い、手動法と同じウィンドー移動式ハーフカウント法で粒子感度の測定を行い、装置メーカーの指定する方法により粒子感度測定点より粒径応答曲線を作成し、装置の5 µm、10 µm及び25 µmの閾値を求める。この場合、装置メーカー又はユーザーは、手動法と同じ結果が得られ

ることを検証しなければならない。

#### 1.1.1.3. 自動法

装置の粒径応答曲線は、装置メーカーが供給するソフトウェア又はユーザーが作成したソフトウェアを用いて求めてもよいが、装置メーカー又はユーザーは、手動法と同じ結果が得られることを検証しなければならない。

#### 1.1.2. 試料容量精度

試料容量精度は、試験に用いる測定容量を設定して試験液を測定し、試験液の減少を質量法で測定した場合に測定容量の5%以内とする。

#### 1.1.3. 試料流量

センサーに導入する試料の流量は、測定容量と測定時間から算出し、装置メーカーの指定流量の範囲であることを確認する。

#### 1.1.4. 計数精度

微粒子検出センサーの計数率及び粒径分解能は、同一型式のセンサーであっても部品精度、組立精度により個々のセンサーによって変わる可能性がある。また、閾値設定精度も確認する必要があるため、計数参照標準溶液(10 µm PSL粒子、1000個/mL±10%、CV値5%以下)を用いて、粒径分解能、計数率及び閾値設定精度を試験する。なお、測定中は試料の濃度を均一にするためかき混ぜる。

##### 1.1.4.1. 粒径分解能

次のいずれかの方法を用いて測定し、試験粒径と総計数の16%及び84%を計数する閾値粒径との差が10%以内であること。ただし、電気法及び自動法は手動法と同じ結果が得られることを検証しなければならない。

(i) 装置の計数値から作成したヒストグラムの広がりを求める手動法

(ii) 多チャンネル波高分析器を用いて装置の応答信号を分級し、そのヒストグラムの広がりを求める電気法

(iii) 装置メーカー又はユーザーが作成したソフトウェアを用いて試験粒子の応答信号のヒストグラムの広がりを求める自動法

##### 1.1.4.2. 計数率

5 µm以上の計数値から1 mL当たり763 ~ 1155個であること。

##### 1.1.4.3. 閾値設定精度

5 µm以上の計数値の50%を計数する閾値粒径が試験粒子の平均粒径の±5%以内であること。◆

### 1.2. 一般注意事項

試験は外部から微粒子が混入しない条件下、できればクリーンキャビネット中で行う。メンブランフィルター以外のろ過器及びガラス器具は、加温した洗剤液で十分に洗浄した後、水でよくすすいで洗剤が残らないようにする。また、使用直前に微粒子試験用水でろ過器の内外を上から下へ洗い流す。試験液の一部を、測定用容器に移すときには気泡が入らないように特に注意する。

ガラス器具は清潔か、微粒子試験用水の微粒子数は規定内であるかなど、5 mLの微粒子試験用水を用いて下記の操作を行い、試験環境が適切かどうかを検査する。測定は5回行い、10 µm以上の微粒子数が25 mL中25個を超える場合は、試験環境は適切でない判断する。この場合、試験環境が適切となるまで、微粒子試験用水を再測定すると共に、ガラス器具及びろ過器の洗浄を繰り返す。

## 107 1.3. 操作法

108 容器の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されな  
109 いよう注意する。試料は、製品容器内とできるだけ近い状態で  
110 試験する。装置の性能及び試料の特性に応じ、当該ロットにお  
111 ける1容器当たりの微粒子数とその容器間のばらつきを推定す  
112 るため、1回の試験に必要な容量が1容器から得られる注射剤  
113 では、個々の容器について試験を行うことが推奨される。容量  
114 が十分でない注射剤では、装置の性能及び試料の特性を考慮し  
115 て、1回の試験に必要な容量となるよう、容器の内容物を別の  
116 容器に集め、注意深く十分に混合する。

117 凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤の場合、微粒子試験用水に溶  
118 解する。微粒子試験用水が適当でない場合、微粒子について微  
119 粒子試験用水と同等の他の適当な溶剤を用いることができる。  
120 容器をしばらく放置するか、穏やかな減圧脱気、若しくは超  
121 音波を照射するなど適切な方法により、内部溶液の気泡を除く。  
122 タンパク質を含む注射剤には超音波処理は適用しない。

123 試料数は統計学的に適切な数とする。容器当たりの容量に関  
124 わらず、分析に適切な容量の試料を準備する必要がある。統計  
125 学的に適切なサンプリング計画に従って、個々の容器について  
126 試験することもできる。

127 試験液を5 mL以上ずつ4画分採取し、10  $\mu\text{m}$ 以上及び25  $\mu\text{m}$   
128 以上の微粒子数を計測する。最初の画分の計測値は棄却し、残  
129 りの計測値から試験液の平均微粒子数を計算する。適切に妥当  
130 性が示される場合は、画分当たり5 mLより少ない容量で試験  
131 することができる。一般的に、容量が十分でない注射剤(例え  
132 ば25 mL未満)では、画分当たり1～5 mLで試験できる。

## 133 1.4. 判定

134 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。規定  
135 する値を超えたときは、第2法で試験する。

136 A: 容器当たりの表示量が100 mL $\blacklozenge$ 以上 $\blacklozenge$ の注射剤

137 各容器につき、1 mL当たり10  $\mu\text{m}$ 以上のもの25個以下、25  
138  $\mu\text{m}$ 以上のもの3個以下。

139 B: 容器当たりの表示量が100 mL未満の注射剤

140 各容器当たり10  $\mu\text{m}$ 以上のもの6000個以下、25  $\mu\text{m}$ 以上の  
141 のもの600個以下。容器の内容物を集める必要がある場合は、混  
142 合した試料で計測された平均微粒子数から1容器当たりの微粒  
143 子数を計算する。

## 144 2. 第2法 顕微鏡粒子計数法

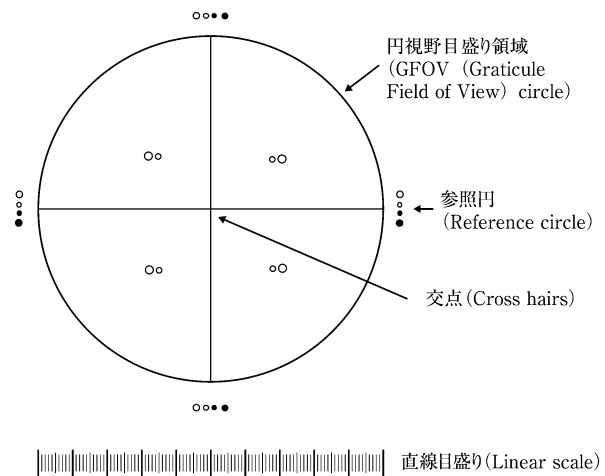
## 145 2.1. 装置

146 双眼顕微鏡、微粒子捕集用ろ過器及びメンブランフィルター  
147 を用いる。

148 顕微鏡は、対物測微計で検定した接眼測微計、メンブランフ  
149 イルターを保持し、ろ過部位全てにわたって動かすことのでき  
150 る可動ステージ及び照明装置を備えたもので、100 $\pm$ 10倍に調  
151 節する。接眼測微計は円形直径目盛り付きレンズ(図6.07-1)  
152 で、十字線で四分円に分けられた円視野目盛り領域(GFOV)と  
153 呼ばれる大円、100倍の倍率で直径10  $\mu\text{m}$ 及び25  $\mu\text{m}$ の透明及  
154 び黒色の参照円、及び10  $\mu\text{m}$ 刻みの直線目盛りからなる。国内  
155 又は国際的な規格機関によって保証されたステージ測微計を用  
156 いて検定するとき、直線目盛りの相対誤差は $\pm$ 2%以内である。  
157 照明装置は、二つの照明器を備えており、一つは顕微鏡内の  
158 上部からの視野照射、他は外部からの焦点可動補助照明器で  
159 10 $\sim$ 20 $^\circ$ 斜角照射ができる。

160 微粒子捕集用ろ過器は、ガラス又は試験に支障をきたさない

161 材質で製したフィルターホルダーとメンブランフィルターから  
162 構成され、吸引装置を備えている。メンブランフィルターは、  
163 適切なサイズの黒色又は灰色でかつ格子付き又は格子付きでな  
164 いもので、孔径は1.0  $\mu\text{m}$ 以下である。



165 直線目盛り (Linear scale)

166 図6.07-1 円形直径目盛り

## 167 2.2. 一般注意事項

168 試験は外部から微粒子が混入しない条件下、できればクリー  
169 ンキャビネット中で行う。

170 ガラス器具及びメンブランフィルター以外のろ過器は、加温  
171 した洗剤液で十分に洗浄した後、水でよくすすいで洗剤が残ら  
172 ないようにする。また、使用直前に微粒子試験用水でメンブラ  
173 ンフィルター及びろ過器の内外を上から下へ洗い流す。

174 ガラス器具やメンブランフィルターは清潔か、微粒子試験用  
175 水の微粒子数は規定内であるかなどについて、50 mLの微粒子  
176 試験用水を用いて下記の操作を行い、試験環境が適切であるか  
177 どうかを検査する。メンブランフィルターのろ過部分にある  
178 10  $\mu\text{m}$ 以上の微粒子数が20個を超える場合、又は25  $\mu\text{m}$ 以上の  
179 微粒子数が5個を超える場合は、試験環境は適切でない判断  
180 する。この場合、試験環境が適切となるまで、微粒子試験用水  
181 を再測定すると共に、ガラス器具及びろ過器の洗浄を繰り返す。

## 182 2.3. 操作法

183 容器の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されな  
184 いよう注意する。試料は、製品内とできるだけ近い状態で試験  
185 される。装置の性能及び試料の特性に応じ、当該ロットにおけ  
186 る1容器あたりの微粒子数とその容器間のばらつきを推定する  
187 ため、1回の試験に必要な容量が1容器から得られる注射剤で  
188 は、個々の容器について試験を行うことが推奨される。容量が  
189 十分でない注射剤では、装置の性能及び試料の特性を考慮して、  
190 1回の試験に必要な容量となるよう、容器の内容物を別の容器  
191 に集め、注意深く十分に混合する。

192 凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤の場合、微粒子試験用水に溶  
193 解する。微粒子試験用水が適当でない場合、微粒子について微  
194 粒子試験用水と同等の他の適当な溶剤を用いることができる。

195 試料数は統計学的に適切な数とする。容器当たりの容量に関  
196 わらず、分析に適切な容量の試料を準備する必要がある。統計  
197 学的に適切なサンプリング計画に従って、個々の容器について  
198 試験することもできる。

199 フィルターホルダーにメンブランフィルターを取り付け、ホル  
200 ダー内部を数mLの微粒子試験用水でぬらす。複数の容器か

201 ら集めた試験液又は1容器中の試験液を、必要ならば漏斗に  
202 徐々に注いで、吸引ろ過する。ろ過後、微粒子試験用水を噴射  
203 し、フィルターホルダーの内壁を洗い込む。メンブランフィル  
204 ターの表面に水分がなくなるまで吸引を行う。このフィルター  
205 をペトリ皿に移し、覆いを僅かに開けてフィルターを風乾する。  
206 風乾後、ペトリ皿を顕微鏡のステージ上に置き、反射光下、メ  
207 ンブランフィルター上にある10 µm以上及び25 µm以上の微粒  
208 子を計数する。フィルターの一視野の微粒子を計数し、計算に  
209 よりフィルター上の全微粒子数を求めてもよい。試験製剤の平  
210 均微粒子数を算出する。

211 円形直径目盛りを用いて微粒子の大きさを決める過程では、  
212 各微粒子の形状を円形とみなし、10 µm及び25 µmの参照円と  
213 比較して行うが、その際、視野目盛り領域内の微粒子を移動さ  
214 せたり、参照円と重ねてはならない。白色及び透明な微粒子の  
215 大きさは、透明な円の内径を用いて測定し、暗色粒子の大きさ  
216 は、黒の参照円の外径を用いて測定する。

217 顕微鏡粒子計数法では無定形、半固形、又はメンブランフィ  
218 ルター上の汚れ若しくは変色したように見える形状が不明瞭な  
219 ものについては、大きさや数が測定されない。これらの物質は  
220 表面の凹凸がほとんどなく、ゼラチン状又はフィルム様の外観  
221 を呈している。そのような物質の微粒子数の測定には、第1法  
222 が役立つ。

#### 223 2.4. 判定

224 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

225 A：容器当たりの表示量が100 mL<sup>◆</sup>以上<sup>◆</sup>の注射剤

226 各容器につき、1 mL当たり10 µm以上のもの12個以下、25  
227 µm以上のもの2個以下。

228 B：容器当たりの表示量が100 mL未満の注射剤

229 各容器当たり10 µm以上のもの3000個以下、25 µm以上の  
230 もの300個以下。容器の内容物を集める必要のある場合は、混  
231 合した試料で計測された平均微粒子数から1容器当たりの微粒  
232 子数を計算する。

#### 233 ◆3. 試薬

234 微粒子試験用水：孔径0.45 µm以下のメンブランフィルターを  
235 通した水で、自動微粒子測定装置を用いて測定した不溶性微粒  
236 子数は、10 mL当たり10 µm以上のもの5個以下、25 µm以上  
237 のもの2個以下である。◆

238