

### 3.06 レーザー回折・散乱法による粒子径測定法

#### 次のように改める。

本試験法は、三業局方での調和合意に基づき規定した試験法である。三業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。

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。

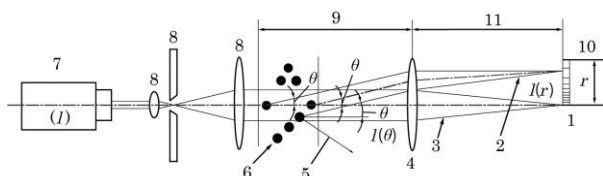
本法は一次粒子による散乱と一次粒子のクラスター、すなわち、アグロメレート又はアグリゲイトによる散乱を区別することはできない。ほとんどの粒子状試料はアグロメレート又はアグリゲイトを含んでおり、また、測定者は一般に一次粒子の粒子径分布に関心があるので、クラスターは、通例、測定前に一次粒子に分散される。

本法は光学モデルにおいて球形粒子を仮定しているので、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、9276-1 (1998)及び9276-1/AC1 (2004)に、図3.06-2はJIS Z 8825 (2013)の図1に準拠したものである。

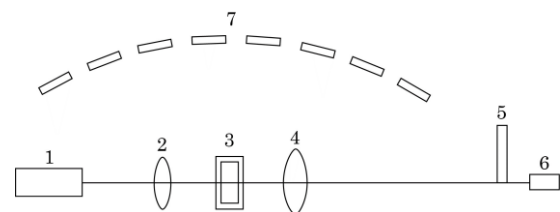
#### 1. 装置

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、図3.06-2のような他の構成の装置を用いることもできる。



1: オブスキュレーション(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: ビーム調整光学系  
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 フーリエ型のレーザー回折装置の構成例



1: レーザー光源  
2: 逆変換フーリエレンズ  
3: 試料測定部(又はセル)  
4: フーリエレンズ  
5: ローアングル検出器, 特注又はピクセルアレイ型  
6: 透過又はオブスキュレーション(減衰率)検出器  
7: ハイアングル検出器

図3.06-2 レーザー回折装置の構成例

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に置くことができる。フーリエ型の装置では、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型の装置の場合には、粒子は集光レンズ後方の集光ビーム中に置かれる。フーリエ型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短い、広角度で散乱光を測定できる。

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。

## 88 2. 測定法の予備的検討

89 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  
90 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  
91 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  
92 においても再現性のあるデータを得ることができる。

93 測定可能な粒子径は約0.1  $\mu\text{m}$  ~ 3 mmである。特別な装置  
94 や条件下では、3 mm以上や0.1  $\mu\text{m}$ 以下の粒子も測定可能であ  
95 る。

### 96 2.1. サンプリング

97 サンプリング法は、粒子径測定に必要な試料を代表する適当  
98 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  
99 分法や円錐四分法のような試料分割法を用いてもよい。

### 100 2.2. 分散法の評価

101 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  
102 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。

103 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  
104 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  
105 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  
106 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  
107 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  
108 れかである。

109 測定法の確立に当たっては、粒子が粉碎されていないか、逆  
110 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  
111 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  
112 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  
113 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  
114 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  
115 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  
116 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  
117 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。

118 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  
119 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  
120 の濃度が適正であれば、直接、測定する。

121 乳濁液、ペースト、粉体など、他の分散系の場合、代表試料  
122 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  
123 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  
124 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  
125 については、通例、光学セル、攪拌器と超音波発生器が附属し  
126 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  
127 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  
128 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  
129 る。

130 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  
131 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  
132 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  
133 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  
134 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  
135 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  
136 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  
137 することができる。

138 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  
139 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  
140 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  
141 けた後の試料は、別途立証することができなければ、元の試

142 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  
143 ない。

### 144 2.3. 液体中での分散の最適化

145 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、  
146 以下の条件を満たしていなければならない。

147 (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  
148 粒子を含まないこと。

149 (ii) 試料粒子とは異なる屈折率を有すること。

150 (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  
151 かじめろ過した飽和溶液)。

152 (iv) 試料粒子の粒子径を変化させないこと(例えば、溶解、溶  
153 解促進又は再結晶効果による)。

154 (v) 安定な分散系が容易に得られること。

155 (vi) 装置に用いられている部品(Oーリング、ガスケット、配  
156 管など)との適合性がよいこと。

157 (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  
158 こと。

159 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  
160 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  
161 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  
162 とが適切な分散剤の選択に役立つ。

163 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  
164 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  
165 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  
166 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  
167 を用いて混合しながら、試料に液体を加えることによって調製  
168 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  
169 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  
170 うに注意しておかねばならない。したがって、試料のペースト  
171 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、  
172 速やかにサンプリングを行う。

### 173 2.4. 気体中での分散の最適化

174 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  
175 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  
176 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。  
177 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  
178 域から離しておかねばならない。

### 179 2.5. 濃度範囲の決定

180 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、  
181 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  
182 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  
183 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  
184 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  
185 受ける。

186 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  
187 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  
188 を行わねばならない{注：装置が異なると、粒子濃度は、通例、  
189 異なるスケールの量で表される[例えば、オプスキュレーション  
190 (減衰率)、光学濃度、全質量に比例的な数値(proportional  
191 number of total mass)]}。

### 192 2.6. 測定時間の決定

193 測定時間、検出器の読取り時間及び頻度は、分析法に要求さ  
194 れる性能に応じて実験的に決定される。一般には、短い時間間  
195 隔で多数回の検出器のスキャン又は走査が行われるように、測

196 定時間が選択される。

## 197 2.7. 適正な光学モデルの選択

198 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  
199 ることもあるが、ほとんどの装置ではフ라운ホーファ又はミ  
200 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  
201 に関する種々の仮定(粒子径、吸光度、屈折率、表面粗度、結  
202 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  
203 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  
204 合には、フ라운ホーファ近似や屈折率の実際的な推定値を用  
205 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  
206 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  
207 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  
208 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  
209 料についてフ라운ホーファ・モデルを用いるときには、小粒  
210 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  
211 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  
212 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  
213 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く  
214 ねばならない。屈折率の虚数部の小さい値(例えば $0.01i \sim$   
215  $0.03i$ )は、粒子の表面粗度による吸光度を補正するのによく用  
216 いられる。一般に、構造(例えば、形状、表面粗度、空隙率)と  
217 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す  
218 る。

## 219 2.8. バリデーション

220 機器分析において、通常、ある操作手順の妥当性は、その  
221 特異性、直線性、範囲、真度、精度及び頑健性を評価すること  
222 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、  
223 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  
224 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  
225 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  
226 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。

227 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  
228 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  
229 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  
230 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  
231 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  
232 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。  
233 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。  
234 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  
235 度は、装置の適合性評価や顕微鏡法との比較によって確認する。

236 要求される再現性は、測定目的に依存するのに対して、本法  
237 で実際に達成できる再現性は、主として試料特性[均一性(代表  
238 的なサンプリングが行われたか、粉碎の有無、硬いか壊れやす  
239 いか、粒子径分布幅など)]に依存する。独立した試料調製間の  
240 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  
241 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  
242 かし、分布の中央値(例えば、 $x_{50}$ )について、相対標準偏差  
243  $RSD(\%) \leq 10\% [n=6]$ のような、精度に関する許容基準を定め  
244 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  
245  $x_{90}$ )について、 $RSD \leq 15\% [n=6]$ のように許容基準がより緩和  
246 される。

247 10  $\mu\text{m}$ 未満の粒子の特性値(例えば $x_{10}$ 、 $x_{50}$ 、 $x_{90}$ )については、  
248 許容基準は2倍としてもよい。分散媒や分散力の選択と最適化  
249 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

250 変化は粒子径分布の変化によってモニターしてもよい。

## 251 3. 測定

252 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  
253 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  
254 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  
255 ターンは数値化され、事後解析のために記録される。これらの  
256 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  
257 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  
258 準の粒子径分布が得られる。

### 259 3.1. 測定前の注意事項

260 測定値変動の主な要因は、試料物質の特性、試料調製条件、  
261 及び個々の分析者の技量である。これら因子の寄与を減らすよ  
262 うに努力する。

263 また、その他の注意事項は以下のとおり。

- 264 (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  
265 い。
- 266 (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  
267 は接地しておくこと。
- 268 (iii) 装置の設定状況(例えば、暖機運転、所要測定範囲とレン  
269 ズ、レンズの有効距離、検出器の位置、直射日光が当たって  
270 いないこと)を点検すること。
- 271 (iv) 湿式分散の場合には、気泡、液体の蒸発、分散液中のシ  
272 ュリーレン(schlieren)や他の不均一な状態を避けること。同  
273 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マ  
274 ロー(mass-flow)や乱流を避けること。このような影響は誤  
275 った粒子径分布を与える原因となる。

### 276 3.2. 分散試料の光散乱の測定

277 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  
278 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ブラ  
279 ンク試験を行わねばならない。バックグラウンド信号は、適正  
280 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  
281 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  
282 る。分散試料は確立された測定法に従って測定される。

283 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  
284 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、  
285 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  
286 と共に、検出器素子の座標(大きさ及び位置)により各素子の散乱  
287 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  
288 ービーム強度も測定している。この場合、分散試料からの強度  
289 とブランクからの強度の比は、散乱光の割合、すなわち、粒子  
290 濃度と逆相関する。

### 291 3.3. 散乱パターンの粒子径分布への変換

292 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  
293 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  
294 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、  
295 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  
296 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  
297 でおおり、これらが粒子径分布の信頼性を低下させることがある。  
298 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  
299 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  
300 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  
301 (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  
302 化のいずれか又は全てを含んでいる。

303 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

304 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  
305 径分布に差異を生じることがある。

### 306 3.4. 繰返し回数

307 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  
308 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  
309 場合、この繰返し回数を定めておくことが推奨される。

### 310 4. 結果の記録

311 粒子径分布のデータは、通例、ふるい下積算分布及び／又は  
312 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  
313  $x$ を用い、粒子径は体積相当球の直径として定義する。 $Q_v(x)$ は  
314 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、  
315  $x$ を横軸に、従属変数である $Q_v(x)$ を縦軸にしてプロットする。  
316 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  
317 される。繁用されているものは、積算ふるい下値で10%、  
318 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  
319 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 $d$   
320 又は $D$ 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  
321 に $d$ 又は $D$ を用いてもよい。

322 さらに、試料、試料の調製法、分散条件、セルの種類に關する  
323 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、  
324 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、  
325 これらの詳細についても示しておかねばならない。

### 326 5. 装置の適合性評価

327 装置と試料に応じて、装置の適合性評価を適切な頻度で行う。

#### 328 5.1. 運転時の適合性評価

329 レーザー回折装置は理想化された粒子特性を仮定してはい  
330 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  
331 って、校正は必要ではない。しかし、それでも装置が正しく  
332 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、  
333 工業的に広く用いられ、認証された標準物質(CRM)を用いる  
334 ことによって行うことができる。認証された標準物質は、一つ  
335 以上の指定された特性について、計量学的に妥当な手順によ  
336 って値付けされ、指定された特性の値及びその不確かさ( $u_{CRM}$ )、  
337 並びに計量学的トレーサビリティを記載した証明書が添付さ  
338 れている。

339 これにより、試料の採取と分散、測定領域への輸送、測定及  
340 びデコンポリューション処理を含めて、全体の測定手順をチェ  
341 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  
342 れていなければならない。

343 認証された標準物質(CRMs)は、均一な粒子濃度と光学的特  
344 性を持つ、球形又は非球形粒子からなり、例えば $x_{90}/x_{10}$ の比  
345 が少なくとも1.5であるような既知の粒子径分布を有するもの  
346 とする。データ解析にミー理論を用いる場合は、複素屈折率の  
347 実数部と虚数部に物質固有の値を指定する。

348 これらの粒子は、レーザー回折法から得られた認証値を有す  
349 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  
350 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。  
351 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  
352 粒子であっても球相当径(sphere-equivalent diameters)が異な  
353 ることに起因する。

354 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  
355 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、  
356 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  
357 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

358 定結果は、認証された標準物質についてあらかじめ測定された  
359 データと同一の精度で一致しなければならない。

360 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  
361 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  
362 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  
363 いるものとみなす。

364 標準物質の認証された値が単一の値ではなく範囲として記  
365 載されている場合は、その範囲に許容パーセンテージで拡張し  
366 て、測定基準を決定する。また、 $x_{10}$ と $x_{90}$ に関する平均値は、  
367 保証範囲からの逸脱が5%を超えないものとする。10  $\mu\text{m}$ 未満  
368 の粒子の特性値(例えば $x_{10}$ 、 $x_{50}$ 、 $x_{90}$ )については、許容基準は2  
369 倍としてもよい。

#### 370 5.2. 性能の適合性評価

371 運転時の適合性評価に加えて、システムの性能評価を定期的  
372 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  
373 価は、前項で述べた適切な標準物質を用いて行うこと。

374 システムの適合性評価は、装置、電子工学系、ソフトウェア  
375 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、  
376 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、  
377 分散、測定領域への試料の輸送、測定とデコンポリューション  
378 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  
379 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  
380 重要である。

381 医薬品各条中に別に規定されるもののほか、標準物質の $x_{50}$   
382 につき、保証範囲からの逸脱が10%以内であれば、システム  
383 は正常に稼働しているものとみなす。また、分布の両側におけ  
384 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  
385 らの値の保証範囲からの逸脱は、15%を超えてはならない。  
386 10  $\mu\text{m}$ 未満の粒子の特性値(例えば $x_{10}$ 、 $x_{50}$ 、 $x_{90}$ )については、  
387 許容基準は2倍としてもよい。

388 なお、運転時の適合性評価については、「5.1. 運転時の適合  
389 性評価」においてより厳密な条件が定められている。

390