

一般試験法「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」改正案及び
新規参考情報案「点鼻剤の噴霧量均一性試験法」並びに
「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」の改正に伴う製剤総則の改正について

令和6年3月
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部

一般試験法「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」改正案及び新規参考情報案「点鼻剤の噴霧量均一性試験法」並びに「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」の改正に伴う製剤総則の改正に関する意見募集（令和6年3月1日開始）に関し、これらの背景等についてご説明いたします。

日本薬局方では、欧州薬局方と **Uniformity of delivered dose of inhalation and nasal preparations**（以下、「本試験法」）について二局間調和作業を進行中です。今般、各薬局方における収載案について各局で意見募集を実施することとなりました。日本薬局方では本試験法のうち、吸入剤に関する内容については一般試験法「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」を改正し、点鼻剤に関する内容については新規参考情報「点鼻剤の噴霧量均一性試験法」として収載予定です。詳細については、一般試験法改正案及び新規参考情報案をご参照ください。

また、第十八改正日本薬局方の製剤総則「5.1.3. 吸入エアゾール剤」は「加圧式吸入エアゾール剤」のみを想定した記載となっておりますが、一般試験法「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」の改正案において吸入エアゾール剤は「加圧式吸入エアゾール剤」と「非加圧式吸入エアゾール剤」に分類されていることから、以下のとおり製剤総則を改正することとなりました。

- ・「5.1.3. 吸入エアゾール剤」を「非加圧式吸入エアゾール剤」に関する内容を含めた記載とする。
- ・「5.1.3. 吸入エアゾール剤」と内容が類似する「2.3. 口腔用スプレー剤」及び「11.3.1. 外用エアゾール剤」の記載を整備する。

参考までに、日局独自記載事項を以下のとおり参考資料としてお示しいたします。

1～6 ページ：一般試験法「6.14 吸入剤の送達量均一性試験法」改正案

7～9 ページ：新規参考情報案「点鼻剤の噴霧量均一性試験法」

※日局独自記載予定の内容を参考資料中に下線で示す。

※EP では今後意見募集予定。

以上

参考資料【日局収載案の日局独自記載事項を下線で示した案】

6.14 吸入剤の送達量均一性試験法

本試験法は、一定量の有効成分を肺に送達する吸入剤に適用される。本試験法では、吸入用の容器／デバイスを吸入器と呼ぶ。

複数回投与用の吸入剤は、吸入器内及び吸入器間の送達量均一性が確保されなければならない。単回投与用の吸入剤では、吸入器間試験を実施しなければならない。

正当な理由があれば、吸入器内及び吸入器間の送達量均一性を同時又は別々に評価できる試験やサンプリング手順も設定可能である。吸入器内及び吸入器間を同時に評価できる試験を行う場合、吸入器内と吸入器間について別々に試験する必要はない。正当な理由があれば、以下に示す吸入器内及び吸入器間の送達量均一性を同時又は別々に評価する試験の他、独自の試験を設定することも可能である。

吸入器内及び吸入器間の送達量均一性を同時に評価できる試験におけるサンプリング手順の例としては、10個の吸入器をとり、3個の吸入器から使用開始時の用量を、4個の吸入器から中間期の用量を、3個の吸入器から使用終了時の用量を捕集し、送達量を決定する方法がある。

全ての試験で、吸入器を使用方法に従って準備して使用する。必要に応じて捕集前や捕集間に吸入器を静置し、静電気を放電する。

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。

1. 吸入器内の送達量の均一性の評価

1.1. 加圧式及び非加圧式吸入エアゾール剤

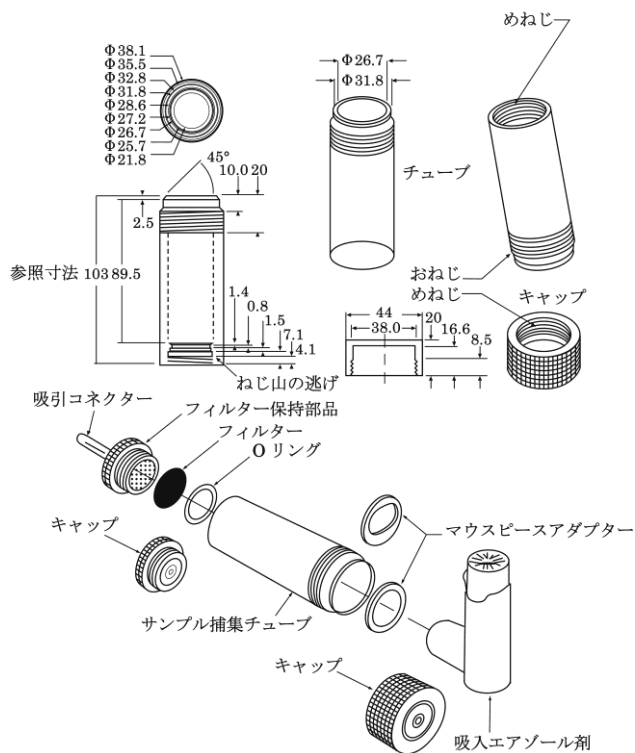
本試験は、液剤、懸濁剤又は乳剤からなる加圧式及び非加圧式吸入エアゾール剤に適用される。

加圧式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。

1.1.1. 装置の構成

薬物捕集装置は、送達する薬物を定量的に捕集可能な装置を用いる。

以下に示す装置(図 6.14-1)を用いることができる。



特に記載がない限り、数字は mm を示す。

図 6.14-1 加圧式及び非加圧式吸入エアゾール剤用の送達薬物捕集装置

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式又はねじ込み式の捕集チューブ、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。吸引コネクタを、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。組み立てられたときに、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的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。

1.1.2. 手順

以下の手順により、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。

吸入剤の使用方法に特に記載がなければ、5 秒間吸入器を振り混ぜた後、最初の 1 回空噴霧を行う。その後振り混ぜ、吸入器から装置内に噴霧を行う。完全に排出させるため十分な時間吸入器を噴霧させる。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この操作を繰り返す。装置での捕集物を回収し、有効成分を定量し、送達量とする。加圧式エアゾール剤の過度な冷却を防ぐために、5 秒以上の噴霧間隔をおく。この手順で同じ吸入器を用いて更に送達量測定を 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残り 3 回繰り返す。

1.1.3. 判定

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。

別に規定するもののほか、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(合計 30 個)実施する。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。

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。

別に規定するもののほか、平均送達量は表示した目標送達量の 85 ~ 115%である。

1.2. 吸入粉末剤

1.2.1. 装置の構成

薬物捕集装置は、送達する薬物を定量的に捕集可能な装置を用いる。加圧式及び非加圧式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、加圧式及び非加圧式吸入エアゾール剤と同様の装置を用いることができる。また、P1 で大気圧との差圧を測定することもできる。適当なチューブを表 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。

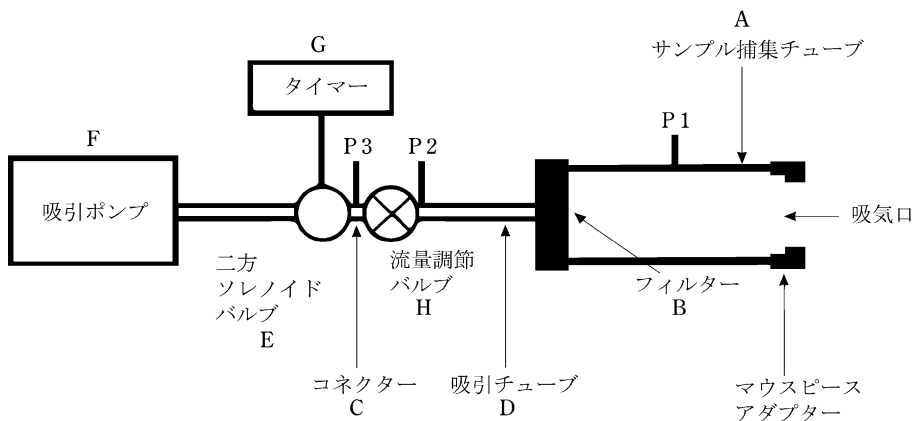


図 6.14-2 吸入粉末剤に用いるサンプリング装置

表 6.14-1 図 6.14-2 の吸入粉末剤に用いる装置の構成部分の規格

コード	部品	詳細
A	サンプル捕集チューブ	送達する薬物を定量的に捕集できるもの (例, 図6.14-1に示されているものと同様の捕集チューブ). 内径34.85 mm ×長さ12 cm又は同等のもの.
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 $C_v \geq 1$ で制御可能な調節バルブ

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 ($\pm 5\%$)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。

1.2.2. 手順

1.2.2.1. 一吸入量の粉末があらかじめ秤量されている吸入剤

以下のとおり、吸入器 1 個に対して合計 10 回の送達量測定を実施する。

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。装置での捕集物を回収、定量し、送達量とする。

この手順で同じ吸入器を用いて更に送達量測定を 9 回繰り返す。

1.2.2.2. 一吸入量の粉末が吸入器内で秤量される吸入剤

以下の手順により、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。

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

放出回数に達するまでこの操作を繰り返す。装置での捕集物を回収し、有効成分を定量し、送達量とする。

この手順で同じ吸入器を用いて更に送達量測定を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。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。上記と同様の手順で送達量測定を残り3回繰り返す。

1.2.3. 判定

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(合計30個)実施する。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。

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。

別に規定するもののほか、平均送達量は表示した目標送達量の85～115%である。

2. 吸入器間の送達量の均一性の評価

吸入器間試験は、単回投与及び複数回投与の吸入剤の吸入器に適用される。適切な装置、試験方法及び判定方法は1.吸入器内の送達量の均一性の評価に示す。

適切な試験手順の例として、10個の吸入器をとり、各吸入器から最初の用量を捕集し、送達量を得る方法がある。

正当な理由があれば、吸入器内及び吸入器間の均一性を同時に評価する試験又はその他の試験を設定することも可能である。

点鼻剤の噴霧量均一性試験法

本参考情報は、一定量の有効成分を鼻腔に送達する定量噴霧式の点鼻剤に適用される。本参考情報では、点鼻用の噴霧容器を容器と呼ぶ。

複数回噴霧用の点鼻剤は、容器内及び容器間の噴霧量均一性が確保されなければならない。単回噴霧用の点鼻剤では、容器間試験を実施する。

正当な理由があれば、容器内及び容器間の噴霧量均一性を同時又は別々に評価できる試験やサンプリング手順も設定可能である。容器内及び容器間を同時に評価できる試験を行う場合、容器内と容器間について別々に試験する必要はない。正当な理由があれば、以下に示す容器内及び容器間の噴霧量均一性を同時又は別々に評価する試験の他、独自の試験を設定することも可能である。

容器内及び容器間の噴霧量均一性を同時に評価できる試験におけるサンプリング手順の例としては、10個の容器をとり、3個の容器から使用開始時の用量を、4個の容器から中間期の用量を、3個の容器から使用終了時の用量を捕集し、噴霧量を決定する方法がある。

全ての試験で、容器を使用方法に従って準備して使用する。必要に応じて捕集前や捕集間に容器を静置し、静電気を放電する。

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噴霧量の均一性試験を行う。

1. 容器内の噴霧量の均一性の評価

1.1. 定量噴霧式点鼻スプレー剤

1.1.1. 装置

薬物捕集装置は噴霧する薬物を定量的に捕集可能な装置を用いる。噴霧方向（垂直か傾いているか）、容器と装置の接続、サンプリング効率、空気流路システムの必要性、捕集装置の通気口及び噴霧方法は最低限考慮すべき事項である。

1.1.2. 手順

別に規定するもののほか、以下の手順により容器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回の噴霧量測定を実施する。

点鼻剤の使用方法に特に記載がなければ、最初の1回空噴霧を行う。その後、容器を装置に取り付ける。最小の1回用量に対応する噴霧回数に達するまで装置内に噴霧する。装置への捕集物を回収し、有効成分を定量し、噴霧量とする。

この手順で同じ容器を用いて更に噴霧量測定を2回繰り返す。

残り $(n/2)+1$ の噴霧回数になるまで、容器の捨て噴霧を行う。

n は表示されている噴霧可能回数である。上記と同様の手順で噴霧量測定を4回繰り返す。

返す。

残り 3 回用量の噴霧回数になるまで容器の捨て噴霧を行う。上記と同様の手順で噴霧量測定を残り 3 回繰り返す。

溶液の定量噴霧式点鼻スプレー剤は、適当であれば噴霧量の均一性を質量の均一性の試験で置き換えることができる。すなわち、噴霧された有効成分量と容器の質量の変化に相関がある場合である。上記の手順の噴霧において、各ステップで噴霧前と噴霧後に容器の質量を測定しその差を計算することにより、噴霧量を求める。

1.1.3. 判定

噴霧量の均一性は、噴霧量 10 個の平均値と個々の噴霧量を用いて判定する。点鼻剤に求められる噴霧量均一性の許容幅は、有効成分や含量、噴霧量、剤形などにより異なるため、製剤ごとに適切な範囲を設定する。

1.2 定量噴霧式点鼻粉末剤

1.2.1. 装置

薬物捕集装置は噴霧する薬物を定量的に捕集可能な装置を用いる。噴霧方向（垂直か傾いているか）、容器と装置の接続、サンプリング効率、空気流路システムの必要性、捕集装置の通気口及び噴霧方法は最低限考慮すべき事項である。

1.2.2. 手順

別に規定するもののほか、以下の手順により容器 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 回の噴霧量測定を実施する。

点鼻剤の使用 방법에特に記載がなければ、最初の 1 回空噴霧を行う。その後、容器を装置に取り付ける。最小の 1 回用量に対応する噴霧回数に達するまで装置内に噴霧する。装置への捕集物を回収し、有効成分を定量し、噴霧量とする。

この手順で同じ容器を用いて更に噴霧量測定を 2 回繰り返す。

残り $(n/2)+1$ の噴霧回数になるまで、容器の捨て噴霧を行う。 n は表示されている噴霧可能回数である。上記と同様の手順で噴霧量測定を 4 回繰り返す。

残り 3 回用量の噴霧回数になるまで容器の捨て噴霧を行う。上記と同様の手順で噴霧量測定を残り 3 回繰り返す。

1.2.3. 判定

噴霧量の均一性は、噴霧量 10 個の平均値と個々の噴霧量を用いて判定する。点鼻剤に求められる噴霧量均一性の許容幅は、有効成分や含量、噴霧量、剤形などにより異なるため、製剤ごとに適切な範囲を設定する。

2. 容器間の噴霧量の均一性の評価

容器間試験は、単回投与及び複数回投与の点鼻剤の容器に適用される。適切な装置、

試験方法及び判定方法は、1.容器内の噴霧量の均一性の評価の項に示す。

適切な試験手順の例として、10個の容器をとり、各容器から最初の用量を捕集し、噴霧量を得る方法がある。

正当な理由があれば、容器内及び容器間を同時に評価する試験又はその他の試験を設定することも可能である。