

1 6.14 吸入剤の送達量均一性試験法

2 次のように改める。

3 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
4 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
5 ぶ。

6 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
7 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、
8 吸入器間試験を実施しなければならない。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 を設定することも可能である。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 し、送達量を決定する方法がある。

21 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。
22 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
23 する。

24 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
25 送達量の均一性試験を行う。

26 1. 吸入器内の送達量の均一性の評価

27 1.1. 加圧式及び非加圧式吸入エアゾール剤

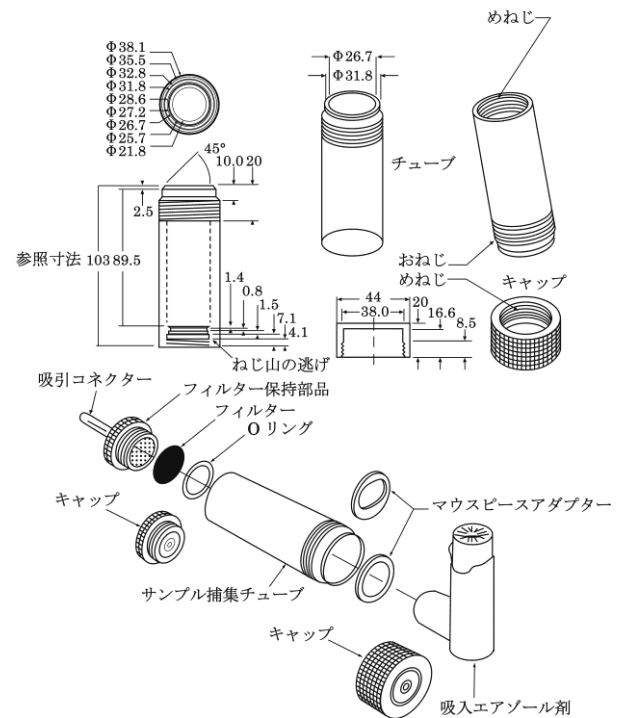
28 本試験は、液剤、懸濁剤又は乳剤からなる加圧式及び非加圧
29 式吸入エアゾール剤に適用される。

30 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
31 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
32 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
33 等の試験を適用する。

34 1.1.1. 装置の構成

35 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
36 用いる。

37 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

38
39
40

41 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
42 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
43 イルター保持部品、フィルター保持部品に留め具式又はねじ込
44 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
45 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
46 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
47 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
48 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、
49 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
50 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
51 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
52 効成分の大气中への損失を避けるため、絶えず吸引しておく。
53 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
54 することができるように設計されている。装置の組み立てに使用
55 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
56 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
57 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
58 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
59 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
60 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
61 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
62 間の結合部分は気密性を確保する。

63

64 1.1.2. 手順

65 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、
66 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
67 施する。

68 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
69 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

70 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
71 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
72 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
73 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
74 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
75 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
76 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
77 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
78 記と同様の手順で送達量測定を4回繰り返す。

79 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。
80 上記と同様の手順で送達量測定を残り3回繰り返す。

81 1.1.3. 判定

82 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
83 標送達量のいずれかを判定の基準値とする。

84 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
85 75 ~ 125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65 ~
86 135%であるとき適合とする。基準値の75 ~ 125%を満たさ
87 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
88 連の操作を新たに2回(合計30個)実施する。基準値の75 ~
89 125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の
90 65 ~ 135%を満たさない送達量がないとき適合とする。

91 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

92 だし、基準値の50 ~ 150%を満たさない送達量があつてはな
93 らない。

94 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
95 の85 ~ 115%である。

96 1.2. 吸入粉末剤1.2.1. 装置の構成

97 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
98 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
99 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
100 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
101 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
102 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
103 示す。表6.14-1及び図6.14-2に示されたスキームに従い、
104 捕集チューブを流路システムに接続する。

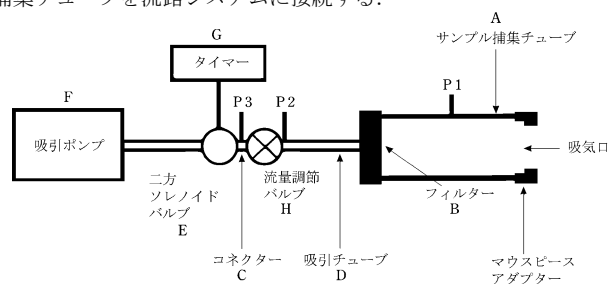


図6.14-2 吸入粉末剤に用いるサンプリング装置

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、吸気口から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气にさらされてはならない。大气圧との差圧は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

108

109 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
110 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
111 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
112 の流速及び吸引時間を決める。

113 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
114 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
115 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
116 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
117 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
118 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
119 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
120 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
121 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、

122 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。

123 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、
124 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
125 る。

126 用いる流量計が流入する体積流量(Q_m)について校正されて
127 いる場合は、以下の式を用いて計算する。

$$128 \quad Q_{out} = \frac{Q_m \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

129 P_0 : 大気圧

130 ΔP : 流量計を通過する際に低下した圧力

131 流量が毎分100 Lを超える場合は、毎分100 L ($\pm 5\%$)の流量
132 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
133 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

- 134 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
135 (秒)を決める。
- 136 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
137 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
138 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
139 圧力読み取りポイントP2, P3)。P3/P2比が0.5以下ならば、
140 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
141 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
142 る。
- 143 1.2.2. 手順
- 144 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
- 145 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
146 実施する。
- 147 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
148 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
149 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
150 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
151 集物を回収、定量し、送達量とする。
- 152 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
153 す。
- 154 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
- 155 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、
156 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
157 施する。
- 158 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
159 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
160 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
161 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
162 成分を定量し、送達量とする。
- 163 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
164 す。
- 165 残り $(n/2)+1$ の放出回数になるまで、吸入器の捨て放出を
166 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
167 様の手順で送達量測定を4回繰り返す。
- 168 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
169 う。上記と同様の手順で送達量測定を残り3回繰り返す。
- 170 1.2.3. 判定
- 171 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
172 標送達量のいずれかを判定の基準値とする。
- 173 送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての
174 個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。
- 175 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
176 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
177 個)実施する。基準値の75～125%を満たさない送達量が30個
178 中3個以下であり、基準値の65～135%を満たさない送達量が
179 ないとき適合とする。
- 180 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
181 だし、基準値の50～150%を満たさない送達量があってはな
182 らない。
- 183 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
184 の85～115%である。
- 185 2. 吸入器間の送達量の均一性の評価
- 186 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
187 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
188 内の送達量の均一性の評価に示す。
- 189 適切な試験手順の例として、10個の吸入器をとり、各吸入
190 器から最初の用量を捕集し、送達量を得る方法がある。
- 191 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
192 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。
193