

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)の意図しない不溶性微粒子とは、気泡ではない容易に動く不溶性の物質で、混入物など様々な起源に由来する物質である。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する必要がある。

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、これらの方法で試験できるとは限らない。透明性が低い若しくは粘性の高い製剤(例として、懸濁性注射剤、乳濁性注射剤、コロイド、リボソーム注射剤)において第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、試料調製に注意する必要がある。第2法での試験を必要とする場合もある。注射剤の粘度が高くどちらの方法を用いても試験に支障をきたす場合は、微粒子試験用水又は同等の他の適切な溶液で定量的に希釈し、粘度を下げて試験する。

光遮蔽粒子計数法と顕微鏡粒子計数法は異なった特性を測定しているため、それらの結果は同等ではなく、互換性はない。個別の又は一部の容器を試験して得られた結果は、他の未試験の容器に外挿できるわけではない。母集団の微粒子数を正しく推定するには、製剤及び工程の特性に基づき、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微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。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、できれば層流式キャビネット中で行う。ガラス器具及び試験に用いる器具は、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流路を洗い流す。試験液に気泡が入らないように、特に試験液の一部を測定用容器に移すときには注意する。

5 mLの脱気した微粒子試験用水又は、妥当性が示されるならば微粒子試験用水と同等の他の適切な溶液を用いて下記の操作を行い、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、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と判断する。この場合、試験環境が適切となるまで、洗浄を繰り返す。

1.3. 操作法

容器の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されないようにする。試料は、製品の使用時とできるだけ近い状態で試験する。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。容量が十分でない注射剤では、注意深く十分に混ぜた後、装置の性能及び試料の特性を考慮して、適切な数の容器の内容物を1回の試験に必要な容量となるよう別の容器に集める。

凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤は、微粒子試験用水に溶解する。微粒子試験用水が適当でない場合、微粒子試験用水と同等の他の適切な溶液を用いることができる。

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。タンパク質を含む注射剤には超音波処理は適用しない。処理後、気泡の発生を最小限に抑えるように注意しながら、粒子を懸濁させるためにサンプルを穏やかに、かつ十分に再混合する。

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わらず、適切な容量の試料を分析する必要がある。統計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試験することもできる。

試験液を5 mL以上ずつ4画分採取し、10 µm以上及び25 µm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、残りの計測値から試験液の平均微粒子数を計算する。容器当たりの微粒子数は容量当たりの微粒子数から求める。適切に妥当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(例えば25 mL未満)では、画分当たり1 ~ 5 mLで試験できる。

1.4. 判定

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

A : 容器当たりの表示量が 100 mL以上、の注射剤

各容器につき、1 mL当たり10 µm以上のもの25個以下、25 µm以上のもの3個以下。

B : 容器当たりの表示量が 100 mL未満の注射剤

各容器当たり10 µm以上のもの6000個以下、25 µm以上のもの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容器当たりの微粒子数を計算する。

適切と判断できれば、高粘度の製剤について信頼性の高い結果を得るために、微粒子試験用水又は微粒子試験用水と同等の他の適切な溶液で希釈することができる。希釈用溶液及び方法が適切であることが示され、再現性のある試験が可能となる最小の希釈倍率とする。

2. 第2法 顕微鏡粒子計数法

2.1. 装置

双眼顕微鏡及びメンブランフィルター上に微粒子を保持するための微粒子捕集用ろ過器を用いる。

顕微鏡は、対物測微計で検定した接眼測微計、メンブランフィルターを保持し、ろ過部位全てにわたって動かすことのできる可動ステージ及び照明装置を備えたもので、100±10倍に調

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)で、十字線で四分円に分けられた円視野目盛り領域(GFOV)と呼ばれる大円、100倍の倍率で直径10 µm及び25 µmの透明及び黒色の参照円、及び10 µm刻みの直線目盛りからなる。国内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いて検定するとき、直線目盛りの相対誤差は±2%以内である。

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10 ~ 20°斜角照射ができる。

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、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いもので、孔径は1.0 µm以下である。

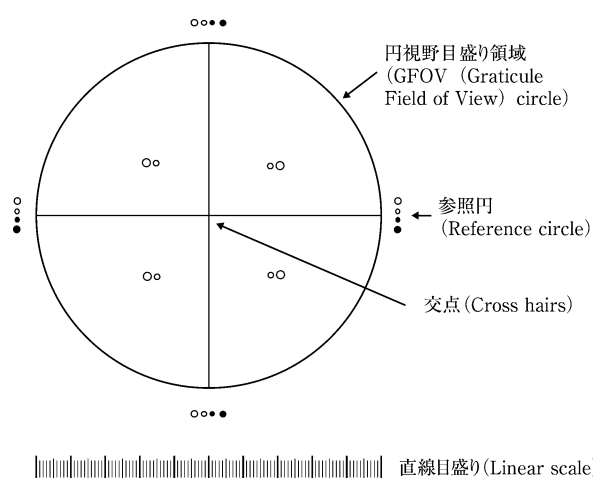


図6.07-1 円形直径目盛り

2.2. 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、できれば層流式キャビネット中で行う。

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メンブランフィルターの両面及び器具の内外を上から下へ洗い流す。

50 mLの微粒子試験用水を用いて下記の操作を行い、ガラス器具やメンブランフィルターは清潔か、微粒子試験用水の微粒子数は規定内であるかなど、試験環境が適切かどうかを検査する。メンブランフィルターのろ過部分にある10 µm以上の微粒子数が20個を超える場合、又は25 µm以上の微粒子数が5個を超える場合は、試験環境は適切でないと判断する。この場合、試験環境が適切となるまで、洗浄を繰り返す。

2.3. 操作法

容器の外表面を微粒子試験用水で洗浄し、内部が汚染されないようにする。試料は、製品の使用時とできるだけ近い状態で試験する。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。容量が十分でない注射剤では、注意深く十分に混ぜた後、装置の性能及び試料の特性を考慮して、適切な数の容器の内容物を1回の試験に必要な容量となるよう別の容器に集める。

凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤は、微粒子試験用水に溶解する。微粒子試験用水が適当でない場合、微粒子試験用水と同等の他の適切な溶液を用いることができる。

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わらず、適切な容量の試料を分析する必要がある。統計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試験することもできる。

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、必要ならば漏斗に段階的に注いで、全量吸引ろ過する。ろ過後、微粒子試験用水を噴射し、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。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以上の微粒子を計数する。1容器当たりの微粒子数を求める。フィルター上の微粒子の分布が一樣であれば、フィルターの視野ごとの微粒子を計数し、計算によりフィルター上の全微粒子数を求めてもよい。

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、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大きさは、透明な円の内径を用いて測定し、暗色微粒子の大きさは、黒の参照円の外径を用いて測定する。細長い繊維状のものについては、長軸径を測る。

顕微鏡粒子計数法では、個々の微粒子が識別できるように注意する。無定形、半固体、又はメンブランフィ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ものについては、大きさや数は測定しない。これらの物質は平らで表面の凹凸がほとんどなく、側面より光を照射しても陰が生じず、ゼラチン状又はフィルム様の外観を呈している（例えば、タンパク質や脂肪微粒子）。そのような物質の微粒子数の測定には、第1法が役立つ。

2.4. 判定

容器当たりの微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

A：容器当たりの表示量が100 mL♦以上♦の注射剤

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

B：容器当たりの表示量が100 mL未満の注射剤

各容器当たり10 µm以上のもの3000個以下、25 µm以上のもの300個以下。容器の内容物を集める必要がある場合は、混合した試料で計測された微粒子数から1容器当たりの微粒子数を計算する。

♦3. 試薬

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子数は、10 mL当たり10 µm以上のもの5個以下、25 µm以上のもの2個以下である。♦