

1 無菌医薬品包装の漏れ試験法〈G7-5-191〉

2 次のように改める

3 1. まえがき

4 本参考情報は、無菌医薬品の包装と容器における気体(ガス)
5 及び液体の流入又は流出を測定し、漏れによる意図しない移動
6 を把握するための試験法であり、測定値は漏れの生じる孔若し
7 くは経路の有無、部位、大きさ又は度合いを示す。

8 漏れ試験法は、定性的漏れ試験法と定量的漏れ試験法に分類
9 される。本参考情報では、定性的漏れ試験法として、液没試験
10 法、液体漏れ試験法、トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)及
11 びスニッフ法(ヘリウム漏れ試験法1)を、また、定量的漏れ
12 試験法として、密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)、真
13 空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)、加圧積分法(ヘリウム漏れ
14 試験法2)、真空チャンバー法(ヘリウム漏れ試験法3)、浸漬法
15 (ヘリウム漏れ試験法4)、高電圧リーク試験法(ピンホール試験
16 法)及びヘッドスペースガス・レーザー分析法を示す。妥当性が
17 確認された他の方法も用いることができる。

18 2. 漏れ試験方法の設計

19 試験法は検体の特性と試験の目的に応じて選択される^{1)⑥}。
20 検体及び装置の構造、温度、圧力、測定時間などの条件は、結
21 果の妥当性と操作の安全性に影響を与えるため、各種の技術資
22 料を参考に適切に設定する。

23 試験を安全に実施し、妥当な測定結果を得るため、各試験法
24 におけるリーク量の測定可能範囲内での試験を実施する。試験
25 方法の選定には、無菌医薬品の包装完全性の評価〈G7-4-191〉
26 に表2として示した、様々な径と長さの孔における液漏れの有
27 無と気体流量の計算結果例も用いることができる。

28 装置は必要に応じて国際単位系(SI)へのトレーサビリティ
29 が確保された標準器を用いて校正されたものを用いることが望
30 ましい。漏れ試験は空の状態又は溶液若しくは固体の無菌医薬
31 品などを入れて施栓した剛体又は柔軟な包装と容器の試験に用
32 いられ、具体的にはアンプル、バイアル、シリンジ、点眼剤容
33 器及びプラスチックバッグなどが対象となる。

34 3. 定性的漏れ試験法

35 定性的漏れ試験は漏れ現象を直接的に観察又は測定する方法
36 であり、漏れの有無や漏れの部位、漏れ方などを確認すること
37 ができる。

38 3.1. 液没試験法

39 内部に気体を含む検体を液体に沈め、液槽のヘッドスペース
40 を減圧することにより欠陥部位から泡として出る気体を観察し、
41 漏れの有無や漏れ部位を検出する試験法である。液体として水
42 を用いる場合が多く、その場合は水没試験とも呼ばれる。減圧
43 が完了してから規定の時間まで気泡の発生を観察し、漏れ部位
44 及び気泡の大きさや発生頻度などを評価する。気体を加圧充填
45 した検体を用い、液槽内で気泡を観察する場合もある。発生し
46 た気泡を液槽内でメスシリンダーなどにより一定時間採取し、
47 その量を測定することで漏れ量を定量化できる。漏れ量は気泡
48 採取時間と大気圧下に置き換えた採取量の関数で表すことがで
49 きる。試験は必要に応じて規定した温度で行い、液槽ヘッドス
50 ペースの減圧値及び測定時間は、検体の耐圧性や想定される欠
51 陥などにより設定する。剛体又は柔軟な包装と容器に適用され
52 る。

53 3.2. 液体漏れ試験法

54 漏れによる液体の移動を添加剤又は現像剤を用いて可視化し
55 て観察する試験法である。本試験法は、検体内に蛍光染料を添
56 加した液体を入れ、漏れ出た液体を紫外線照射により検出する
57 方法と、液体が入った検体の表面に現像剤を塗布し、漏れ出た
58 液体が現像剤と化学反応を起こすことにより生じる指示模様を
59 観察する方法がある(表1)。

60 表1 液体漏れ試験法の種類

	試験方法	液体への 添加剤	現像剤	観察	指示模様
添加剤 使用	蛍光染料 添加法	蛍光染料	なし	紫外線下 (暗所)	蛍光
	白色現像法	なし	白色現像剤	白色光下	灰色
現像剤 使用	発色現像法	なし	発色現像剤	白色光下	赤色
	蛍光現像法	なし	蛍光現像剤	紫外線下 (暗所)	蛍光

61 蛍光染料添加法は、蛍光染料を添加した液体を検体内部に注
62 入、又は検体内部の液体に溶解させ、暗所での紫外線照射によ
63 り漏れを検出する。必要に応じて、検体内を加圧して漏れによ
64 る変化を観察する。現像剤を使用する試験法は、十分にかき混
65 ぜた現像剤をスプレーや刷毛などで検体面に均一に塗布し、現
66 像塗膜の乾燥後、白色現像法と発色現像法では白色光下で漏れ
67 による指示模様を観察する。蛍光現像法では、漏れによる指示
68 模様を暗所での紫外線照射により観察する。漏れによる指示模
69 様は位置、大きさや数などの記述、又は画像として記録する。
70 剛体又は柔軟な包装と容器に適用される。

71 3.3. トレーサ液体試験法(染料浸透試験法)

72 液体浸漬による検体へのトレーサ液の流入又は流出を観察す
73 る方法である。本試験法は、非多孔質の剛体又は柔軟な容器に
74 おける漏れ箇所の検出や相対的漏れ量の評価に用いられる。ト
75 レーサ液として染色液、又は金属イオンを含む液体が使用され
76 る。色素の移動は目視により観察、又は機器を用いて測定され
77 る。本試験法は空又は内容物(液体又は固形)を含む、透明で加
78 圧又は減圧可能な施栓された剛体又は柔軟な包装と容器に適用
79 される。

80 a) トレーサ液を流入させる試験法は、トレーサ液を入れた
81 チャンバーに、トレーサ液を含まない検体を沈めた後、チャン
82 バーに蓋をし、ヘッドスペース部分が規定圧力になるよう加圧
83 又は減圧し、保持する。規定時間経過後、ヘッドスペース部分
84 を大気開放して規定時間放置した後に、検体を取り出して表面
85 を洗浄し、検体内部に侵入したトレーサ液を目視により観察又
86 は化学分析の手法により測定する。

87 b) トレーサ液を流出させる試験法は、トレーサを含まない
88 溶液を入れたチャンバーに、トレーサ液を含む検体を沈めた後、
89 チャンバーに蓋をし、ヘッドスペース部分が規定圧力になるよ
90 う加圧又は減圧し、保持する。規定時間経過後、トレーサ液を
91 流出させる。ヘッドスペース部分を大気圧で規定時間放置した
92 後に検体を取り出し、チャンバー内部の液の観察又は化学分析
93 的手法によりトレーサ液の移動を測定する。剛体容器に適用さ
94 れる。

95 3.4. スニッフ法(ヘリウム漏れ試験法1)⁷⁾

96 スニッフ法によるヘリウム漏れ試験法は吸込み法ともいう。
97 本試験法は、検体にヘリウムガスを常圧又は加圧充填し、外部
98 へ漏れ出すヘリウムガスを吸引プローブで吸引し、漏れを検出

99 する方法である。また、吸引プローブを測定部位にあて、又は
100 走査して漏れの有無や位置を評価する方法も用いられる。剛体
101 又は柔軟な包装と容器に適用される。

102 4. 定量的漏れ試験法

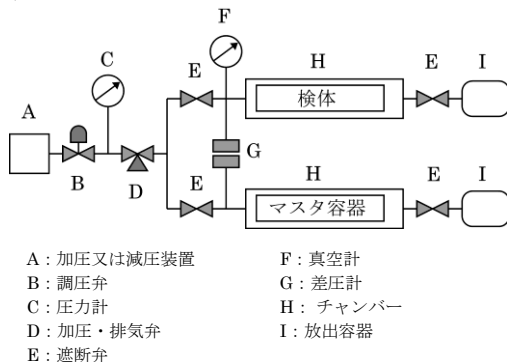
103 定量的漏れ試験法は漏れ量を物理量に変換し、数値として表
104 現する測定方式である。測定値は試験法と試験条件(検体温度、
105 試験時間など)及び環境条件(気温、湿度、気圧など)の影響を受
106 けるため、その特性を十分考慮して使用する必要がある。

107 4.1. 密封チャンバー法(圧力変化漏れ試験法1)⁸⁾

108 密封チャンバー法による圧力変化漏れ試験法は、施栓された
109 検体の漏れを、検体とマスタ容器(検体と同様の構造を持つ漏
110 れのない容器)を入れたチャンバーを加圧又は減圧した後の圧
111 力変化から測定する方法である。本試験法は、検体の耐圧特性
112 及びチャンバーの圧力設定により破壊又は非破壊での試験が可
113 能となる。剛体又は柔軟な包装と容器に適用される。

114 本試験法は図1の装置を用い、検体とマスタ容器をそれぞれ
115 チャンバーに入れ、加圧又は減圧して弁を閉止し、チャンバ
116 ー間の圧力差を規定時間保持後に測定する。大きな漏れの検出に
117 は、両チャンバー内の圧力を放出容器に開放した後に圧力差を
118 測定する。漏れ量は、チャンバー間の差圧値と検体とチャン
119 ーの空間容積及びチャンバーと放出容器の容積比率などの関数
120 により表される。

121 なお、本試験法ではマスタ容器を用いない機構の装置も用い
122 られる。



124 図1 密封チャンバー法の装置構成例(加圧法)

125 4.2. 真空度低下法(圧力変化漏れ試験法2)

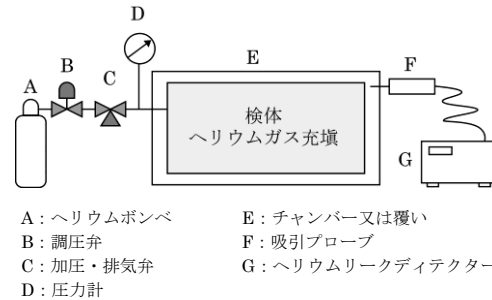
126 真空度低下法による圧力変化漏れ試験法は、液体が封入され
127 た検体の漏れ試験に適用され、バキュームディケイ法ともいう。
128 試験には密封チャンバー法と類似の装置を用いる。操作は検体
129 とマスタ容器をそれぞれチャンバー内に入れ、チャンバー内を
130 液体の蒸気圧以下に減圧し、漏出した液体が蒸発することによ
131 る圧力上昇を真空計又は差圧センサーにて測定する。圧力上昇
132 の度合いは、検体とチャンバーとの隙間容積と測定時間の関数
133 によって表され、漏出した液体の量及び液体の蒸気圧、真空度、
134 温度などの影響を受ける。液体を含みヘッドスペースがない剛
135 体又は柔軟な包装と容器に適用される。

136 なお、本試験法ではマスタ容器を用いない機構の装置も用い
137 られる。

138 4.3. 加圧積分法(ヘリウム漏れ試験法2)

139 加圧積分法によるヘリウム漏れ試験法は、内部にヘリウムガ
140 スを常圧又は加圧充填した検体をフード(被覆材料)で覆い、フ
141 ードと検体の間の空間に漏れ出たヘリウムガスを一定時間溜め

142 た後に吸引プローブで吸引し、漏れを測定する試験法である。
143 本試験法は図2の装置を用い、漏れ量はヘリウムガス濃度、フ
144 ードと検体の隙間容積、ヘリウムガスの溜込み時間、吸引プロ
145 ーブの吸引量などの関数によって表される。検体全体からの漏
146 れを測定でき、周囲のヘリウム濃度の影響を受けにくいなどの
147 特徴がある。内容物がなく栓がされていない剛体容器に適用さ
148 れる。

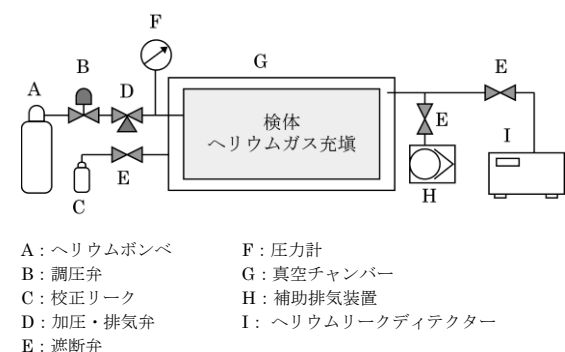


150 図2 加圧積分法の装置構成例

151 4.4. 真空チャンバー法(ヘリウム漏れ試験法3)

152 真空チャンバー法によるヘリウム漏れ試験法は真空容器法と
153 もいう。本試験法は、ヘリウムガスを加圧充填した検体を真空
154 チャンバーの中に入れ、チャンバー内を排気することにより高
155 い真空度を保ち、真空チャンバー内に漏れ出すヘリウムガスを
156 測定する方法である。加圧積分法に比べ高い検出感度を得るこ
157 とができる。内容物がなく栓がされていない剛体容器に適用さ
158 れる。

159 本試験法は図3の装置を用い、検体にヘリウムガスを加圧充
160 填して真空チャンバーにセットし、チャンバーを閉じて減圧し、
161 チャンバー内が所定の真空度まで達した時点でのヘリウムリー
162 クディテクターの測定値と、真空チャンバーに検体を入れない
163 状態の測定値の差が漏れの値となる。

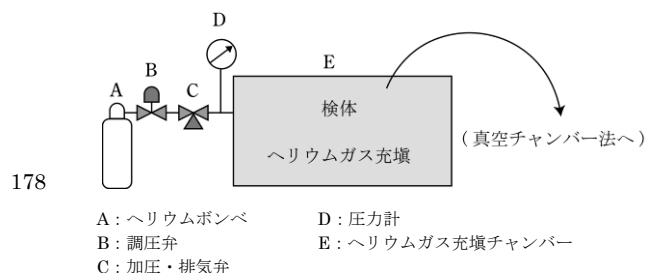


165 図3 真空チャンバー法の装置構成例

166 4.5. 浸漬法(ヘリウム漏れ試験法4)

167 浸漬法によるヘリウム漏れ試験法はボンピング法ともいう。
168 本試験法は図4の装置を用い、ヘリウムガスを充填したチャン
169 ー内で検体内部の空間に欠陥部分からヘリウムガスを流入さ
170 せた後に検体を取り出して、漏れによる流出を真空チャンバ
171 ー法により測定する方法である。内部に空間が存在する検体を、
172 ヘリウムガスを加圧した容器に入れ、漏れ孔を通して外部から
173 ヘリウムガスを浸漬させ内部のヘリウム濃度を上昇させる。そ
174 の後に検体の漏れを真空チャンバー法にて測定する。大きな漏
175 れがある検体には適用できない。漏れの度合いは、放置時間、

- 176 検体内容積，充填時間，充填圧などの関数で表される．検体内
 177 部に空間を持つ施栓された剛体容器に適用される．



179 図4 浸漬法の装置構成例

180 4.6. 高電圧リーク試験法(ピンホール試験法)

181 検体に高電圧を加えた際に流れる電流値の測定により，電極
 182 をあてた部位間に存在し漏れの原因となるピンホールを検出す
 183 る方法である．測定条件により短時間で非破壊の試験が可能で
 184 ある．絶縁包装材料で覆われ，内容物に導電性があり，印加電
 185 圧の影響を受けない剛体又は柔軟な包装と容器に適用される．

186 4.7. ヘッドスペースガス・レーザー分析法

187 漏れによる検体のヘッドスペースガスの変化をレーザー光の
 188 透過による特定周波数帯の吸収又は周波数変調から得る方法で
 189 ある．光源と検出器の間に保持した検体に測定目的のガスに合
 190 わせた波長の光を照射することにより，酸素，二酸化炭素又は
 191 水蒸気の濃度及び内圧などの情報が得られる．測定値を基準と
 192 なる欠陥検体で得られた値と比較することによりリークの可能
 193 性が判断される．測定条件により短時間で非破壊の試験が可能
 194 であるが，温度や湿度が結果に影響を与えるため，目的に応じ
 195 た環境下で行う必要がある．ガス部分を有し，光を透過する剛
 196 体容器，ヘッドスペース部分を有する製剤に適用される．

197 5. 参考資料

- 198 1) JIS Z 2330 : 2012, 非破壊試験—漏れ試験方法の種類及
 199 びその選択.
 200 2) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅰ，2012.
 201 3) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅱ，2012.
 202 4) 一般社団法人日本非破壊検査協会編，漏れ試験Ⅲ，2016.
 203 5) US Pharmacopeia 40 (2017), <1207.1> Package
 204 Integrity Testing in The Product Life Cycle—Test Method
 205 Selection and Validation.
 206 6) US Pharmacopeia 40 (2017), <1207.2> Package
 207 Integrity Leak Test Technologies.
 208 7) JIS Z 2331 : 2006, ヘリウム漏れ試験方法.
 209 8) JIS Z 2332 : 2012, 圧力変化による漏れ試験方法.