

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は「◆ ◆」で囲むことにより示す。

注射剤及び輸液中の不溶性微粒子とは、これら製剤中に意図することなく混入した、気泡ではない容易に動く外来性、不溶性の微粒子である。

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、場合によってはまず第1法で試験し、次に第2法で試験する必要がある。すべての注射剤が両法で試験できるとは限らず、透明性が低いあるいは粘性の高い乳剤、コロイド、リポソーム、センサー内で気泡を生じる注射剤など、第1法で試験できない場合は第2法で試験する。注射剤の粘度が高く試験に支障をきたす場合は、必要に応じて適当な液で希釈し、粘度を下げて試験する。

本試験は一部のサンプルを対象として行われる抜取試験であるため、母集団の微粒子数を正しく推定するには、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製造会社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装置を用い、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、製造会社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、製造会社又はユーザーは、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、装置の製造会社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、製造会社又はユーザーは、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、試験液10 mL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、製造会社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、閾値精度も確認する必要があるため、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%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) 装置の応答信号を多チャンネル波高分析機を用いて分級し、そのヒストグラムの広がりを求める電気法

(iii) 製造会社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

51 1.1.4.2. 計数率

52 5 μm 以上の計数値から 1 mL 当たり 763 ~ 1155 個であること。

53 1.1.4.3. 閾値設定精度

54 5 μm 以上の計数値の 50% 計数する閾値粒径が試験粒子の平均粒径の $\pm 5\%$ 以内であること。◆

55 1.2. 一般注意事項

56 試験は外部から微粒子が混入しない条件下、できればクリーンキャビネット中で行う。メンブランフィルター以外
57 のろ過器具及びガラス器具は、加温した洗剤液で十分に洗浄した後、水でよくゆすいで洗剤が残らないようにする。
58 また、使用直前に微粒子試験用水で器具の内外をよく洗浄する。試験注射液の一部を、測定用容器に移すときには気
59 泡が入らないように特に注意する。ガラス器具は清潔か、微粒子試験用水の微粒子数は規定以下であるかなど、5 mL
60 の微粒子試験用水を用いて下記の操作を行い、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
61 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
62 まで、微粒子試験用水を再検査すると共に、ガラス器具及びろ過器具の洗浄を繰り返す。

63 1.3. 操作法

64 容器を 20 回連続して、ゆっくり上下に反転させ内容物を混和する。容器に封がしてある場合は注意して剥がす。
65 容器開口部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注意して栓を開ける。容器は 2 分間放置す
66 るか、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。

67 25 mL 以上の注射剤は個々の容器について試験する。25 mL 未満の注射剤は 10 個以上の容器内容物を集め、清潔な
68 容器にまとめて入れ、25 mL 以上となるようにする。適当と判断できれば、微粒子試験用水で希釈し、25 mL として
69 もよい。微粒子試験用水が適当でない場合、微粒子が混入していない他の適当な溶剤を用いることができる。

70 粉末注射剤の場合、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、微粒子が混入していない他の
71 適当な溶剤を用いることができる。

72 試料数は統計的に適切な数とする。25 mL 以上の注射剤については適切なサンプリング計画に従った 10 容器以下
73 でよい。

74 5 mL 以上の試験液を 4 画分、正確に量り、10 μm 以上及び 25 μm の微粒子数を計測する。最初の画分の計測値は
75 棄却し、残りの計測値から試験製剤の平均微粒子数を計算する。

76 1.4. 判定

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

78 A：表示量が 100 mL◆以上◆の注射剤

79 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。

80 B：表示量が 100 mL 未満の注射剤

81 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。

82

83 2. 第 2 法 顕微鏡粒子計数法

84 2.1. 装置

85 双眼顕微鏡、微粒子捕集用ろ過器及びメンブランフィルターを用いる。

86 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、ろ過部位のすべてを動かすことの
87 できる可動ステージ、照明装置を備えたもので、100 \pm 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
88 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 倍倍率で直径 10 μm 及
89 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
90 されたステージ測微計を用いて検定するとき、直線目盛の相対誤差は $\pm 2\%$ 以内である。

91 照明装置：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
92 器で 10 ~ 20° 斜角照射ができる。

93 微粒子捕集用ろ過器：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
94 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当なサイズの、黒色又は灰色でかつ格子
95 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。

96 2.2. 一般注意事項

97 試験は外部から微粒子が混入しない条件下、できればクリーンキャビネット中で行う。

98 ガラス器具及びメンブランフィルター以外のろ過器具は、加温した洗剤液で十分に洗浄した後、水でよくゆすいで
99 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器具の内外をよく洗浄する。

100 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以下であるかなどについて、50 mL
101 の微粒子試験用水を用いて下記の操作を行い、試験環境が適切であるかどうかを検査する。メンブランフィルターの
102 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、あるいは 25 μm 以上の微粒子数が 5 個を超える場合は、

103 試験環境は適切でないとは判断する。この場合、試験環境が適切となるまで、微粒子試験用水を再検査すると共に、ガラ
104 ス器具及びろ過器具の洗浄を繰り返す。

105 2.3. 操作法

106 容器を 20 回連続して、ゆっくり上下に反転させ内容物を混和する。容器に封がしてある場合は注意して剥がす。
107 容器開口部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注意して栓を開ける。

108 25 mL 以上の製剤は個々の容器について試験する。25 mL 未満の製剤は 10 個以上の容器内容物を集め、別の清潔な
109 容器に移す。適当と判断できれば、微粒子試験用水で希釈し、25 mL としてもよい。微粒子試験用水が適当でない場
110 合、微粒子が混入していない他の適当な溶剤を用いることができる。

111 粉末注射剤の場合、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、微粒子が混入していない他の
112 適当な溶剤を用いることができる。

113 試料数は統計的に適切な数とする。25 mL 以上の注射剤については適切なサンプリング計画に従った 10 容器以下
114 でよい。

115 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濡らす。併合
116 した全試験液又は 1 容器中の全試験液を、必要ならば漏斗に徐々に注いで、吸引ろ過する。ろ過後、微粒子試験用水
117 を噴射し、フィルターホルダーの内壁を洗浄する。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。
118 このフィルターをペトリ皿に移し、覆いをわず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
119 ージ上に置き、反射光下、全フィルター上にある 10 μm 以上及び 25 μm 以上の微粒子数を計測する。フィルターの一
120 視野の微粒子数を計測し、計算によりフィルター上の全微粒子数を求めてもよい。試験製剤の平均微粒子数を算出す
121 る。

122 円形直径目盛りを用いて微粒子を径ごとに分ける操作は、各微粒子の形状を円形とみなし、10 μm 及び 25 μm の参
123 照円と比較して行うが、その際、視野目盛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
124 明な微粒子の大きさは、透明な円の内径を用いて測定し、暗色粒子の大きさは、黒円の外径を用いて測定する。

125 顕微鏡粒子計数法では非晶形、半固形のもの、あるいはメンブランフィルター上で汚れや変色したように見える形
126 状が不明瞭なものについては、大きさや数を測定しない。これらの物質は表面の凸凹がほとんどなく、ゼラチン状あ
127 るいはフィルム状の外観を呈している。そのような物質の微粒子数の測定には、第 1 法が役立つ。

128 2.4. 判定

129 平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

130 A：表示量が 100 mL \blacklozenge 以上 \blacklozenge の注射剤

131 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。

132 B：表示量が 100 mL 未満の注射剤

133 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。

134 \blacklozenge 3. 試薬

135 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
136 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。 \blacklozenge

137

138

(図 省略)

139

140