

点眼剤と注射剤の品質試験法の比較

第 2 報

2023 年 3 月

公益社団法人 東京医薬品工業協会 点眼剤研究会

もくじ

はじめに	5
第1章 点眼剤と注射剤の製剤に関する品質試験法の比較	6
1. 点眼剤と注射剤の製剤に対する品質試験法の比較	6
表1 点眼剤（OTC点眼剤，医療用点眼剤）と注射剤の品質試験法の比較表	7
2. 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験及び不溶性異物試験の比較	8
表2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較	9
表2-2 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法における相違点	15
表2-3 点眼剤と注射剤の不溶性異物試験比較	19
3. 点眼剤と注射剤に特有な試験方法（無菌試験法）	20
3.1. 無菌試験法の概要	20
3.2. 培地及び培養温度	20
3.3. 培地の適合性	20
3.3.1. 無菌性	20
3.3.2. 手法の適合性試験	21
3.4. 製品の無菌試験	22
3.4.1. メンブランフィルター法	22
表3-1 各培地当たりの最少試料採取量	24
3.4.2. 直接法	24
3.5. 観察と結果の判定	25
3.6. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤，点眼剤等の非注射剤への試験の適用	25
3.7. 最少供試個数	25
表3-2 最少供試個数	26
4. 点眼剤と注射剤の医薬品製造販売承認申請に必要な試験	27
4.1. 性状	27
4.2. 確認試験	27
4.3. 定量試験	27
4.4. pH	27
5. 点眼剤と注射剤の医薬品製造販売承認申請時に必要に応じて設定される試験	28
5.1. 浸透圧比	28
5.1.1. 装置	28
5.1.2. 操作法	28
5.1.3. 浸透圧比	28
5.2. 水分損失	28

表 5-1 試験の種類と保存条件	29
5.3. 比重	30
5.3.1. 第 1 法 比重瓶による測定法.....	30
5.3.2. 第 2 法 シュプレングル・オストワルドピクノメーターによる測定法	30
5.3.3. 第 3 法 浮きばかりによる測定法.....	30
5.3.4. 第 4 法 振動式密度計による測定法.....	30
5.4. 粘度試験	31
5.4.1. 第 1 法 毛細管粘度計法.....	31
5.4.2. 第 2 法 回転粘度計法.....	31
5.5. 類縁物質	31
5.6. 元素不純物	32
5.6.1. 製剤中の元素不純物.....	32
5.6.2. 元素不純物の潜在的な起源.....	32
5.6.3. 元素不純物試験法.....	34
5.7. 粒子径試験法.....	35
5.7.1. 点眼剤における粒子径試験法.....	35
第 2 章 点眼剤と注射剤の包装に関する品質試験法の比較.....	37
6. 点眼剤と注射剤の包装に関する品質試験法の比較.....	37
表 6 点眼剤（OTC 点眼剤，医療用点眼剤）と注射剤の製剤包装の品質試験法の比較表	37
6.1. 一次包装において定められている品質試験法.....	38
6.2. 二次包装において定められている品質試験法.....	38
7. プラスチック製医薬品容器試験法.....	39
7.1. 点眼剤一次包装の品質試験法（薬発 336 号試験法）.....	39
7.1.1. 点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法.....	39
7.2. 点眼剤と注射剤における容器関連品質試験法の違い.....	43
表 7-1 点眼剤と注射剤における容器関連品質試験法の違い.....	43
8. 無菌医薬品の包装完全性の評価と漏れ試験.....	46
8.1. まえがき	46
8.2. 包装完全性と試験.....	46
8.2.1. 包装完全性の考え方.....	46
8.2.1.1. 漏れ試験.....	47
8.3. 製剤の開発と製造における包装完全性とその試験.....	48
8.3.1. 包装の設計.....	48
8.3.2. 製剤の製造.....	48
8.3.3. 安定性試験及び安定性モニタリングでの包装完全性の評価.....	49
8.4. 試験法の選択基準.....	49

8.5. 試験方法の設定と検証.....	49
----------------------	----

はじめに

点眼剤は日本薬局方で無菌製剤と定義されており、その品質を保証するための試験方法にも、無菌製剤ならではの項目が含まれています。無菌製剤と定義される注射剤においても同様で、点眼剤と注射剤は投与時に液剤であることに加えて、品質試験の観点からも似通った性質を持つ剤形です。このような観点から当協会点眼剤研究会では、点眼剤の開発、製造、承認申請及び品質管理等を経験してきた会員が中心となり、点眼剤と注射剤の品質試験法について調査をしてきました。そして、点眼剤と注射剤における品質試験法の類似点と相違点を理解することで、点眼剤における品質試験法設定の参考とするべく、試験法に関する最新の情報に基づいた点眼剤と注射剤の品質試験法比較の解説書『[点眼剤と注射剤の品質試験法の比較](#)』を2021年3月に公開致しました。

本解説書は、『点眼剤と注射剤の試験法の比較』の内容をさらに掘り下げ、両製剤において要求品質及び試験法が異なる不溶性微粒子試験、不溶性異物試験について共通点と相違点をまとめました。また、両製剤に共通な無菌試験法や医薬品製造販売承認申請に必要な試験法などを調査しました。

更に点眼剤と注射剤に使用される包装材料についても、両製剤に要求される品質や試験法を調査し、同様に共通点や相違点をまとめました。

本解説書が点眼剤の開発・製造に係わる方や、関連する業界の方々にご活用いただけますと幸いです。

第1章 点眼剤と注射剤の製剤に関する品質試験法の比較

1. 点眼剤と注射剤の製剤に対する品質試験法の比較

品質試験では剤形，物性等を考慮して試験法を設定する必要がある。『[第十八改正日本薬局方作成基本方針（平成28年10月19日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）](#)』では「日本薬局方は我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書」と規定されており，日局に収載されている一般試験法（共通な試験法，医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたもの）は，基本的な品質試験法となりうる。

点眼剤及び注射剤は，投与箇所は異なるものの，両製剤とも無菌製剤と定義されている。また，一般用医薬品の点眼剤（以下，OTC点眼剤）は主に液剤であるのに対し，医療用医薬品の点眼剤（以下，医療用点眼剤）は液剤のほか，用時溶解若しくは用時懸濁して用いるものや，ワセリンなどを基剤とする半固形状の軟膏剤など様々な剤形があり，製剤特性の違いを考慮して品質試験を設定する必要がある。更に，OTC点眼剤と医療用点眼剤では要求品質が異なるため，試験項目が一部異なる。

点眼剤（OTC点眼剤，医療用点眼剤）及び注射剤に適用できる品質試験法を表1の通り対比した。

表 1 点眼剤（OTC 点眼剤，医療用点眼剤）と注射剤の品質試験法の比較表

	OTC 点眼剤	医療用 点眼剤	注射剤	試験法
1. 性状	◎	◎	◎	日本薬局方 通則
2. 確認試験	◎	◎	◎	1. 化学的試験法，2. 物理的試験法，その他
3. 定量試験	◎	◎	◎	2. 物理的試験法，その他
4. pH	◎	◎	◎	2. 物理的試験法 2. 54 pH 測定法
5. 不溶性異物試験	◎	◎		6. 製剤試験法 6. 11 点眼剤の不溶性異物検査法
			◎	6. 製剤試験法 6. 06 注射剤の不溶性異物検査法
6. 不溶性微粒子試験	◎	◎		6. 製剤試験法 6. 08 点眼剤の不溶性微粒子試験法
			◎	6. 製剤試験法 6. 07 注射剤の不溶性微粒子試験法
7. 無菌試験	◎	◎	◎	4. 生物学的試験法 / 生化学的試験法 / 微生物学的試験法 4. 06 無菌試験法
8. 浸透圧比	△	○	○	2. 物理的試験法 2. 47 浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）
9. 水分損失	×	○	○	安定性試験ガイドライン （平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号） 2. 2. 製剤 2. 2. 7. 2. 半透過性の容器に包装された製剤
10. 比重	×	△	△	2. 物理的試験法 2. 56 比重及び密度測定法
11. 粘度試験	×	△	△	2. 物理的試験法 2. 53 粘度測定法
12. 類縁物質	×	△	△	2. 物理的試験法 2. 01 液体クロマトグラフィー
13. 採取容量	×	×	◎	6. 製剤試験法 6. 05 注射剤の採取容量試験法
14. 粒子径試験	×	懸濁剤		日本薬局方 参考情報 G2 物性関連 動的光散乱法による液体中の粒子計測法
		眼軟膏		日本薬局方 参考情報 G2 物性関連 レーザー回折法による粒子径測定法
		限定		日本薬局方 一般試験法 3 粉体物性測定法 3. 04 粒度測定法 第 1 法 光学顕微鏡法（抜粋）

◎：医薬品製造販売承認申請に必要な試験，○：一般的に必要な試験，△：製剤特性に応じて必要な試験

×：通常必要がない試験

2. 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験及び不溶性異物試験の比較

点眼剤や注射剤は無菌製剤であり，一般的な内服剤等と比較して清浄な環境で製造することが定められている（[無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 平成23年4月20日）](#)）。さらに，適応部位が，点眼剤は眼粘膜，注射剤は体内組織であるために，異物汚染については細心の注意を払う必要がある。また製剤の容器についても点眼剤はプラスチック容器，注射剤はガラス容器が主であり，検出対象物が異なる。そのため，日本薬局方における不溶性微粒子試験及び不溶性異物試験については，点眼剤，注射剤の両製剤において別の試験法及び判定基準が設けられている。

点眼剤及び注射剤における不溶性微粒子試験法を表 2-1 に比較し，その中でも各試験法の相違点を表 2-2 にまとめた。更に不溶性異物試験の違いを表 2-3 に比較した。

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>1. 装置</p> <p>測定装置には、顕微鏡、不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測定用メンブランフィルターを用いる。</p> <p>(i) 顕微鏡</p> <p>顕微鏡には対物測微計で検定した接眼測微計、可動ステージ及び照明装置を備え、倍率は 100 倍に調整する。</p>	<p>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。</p> <p>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 倍に調整する。接眼測微計は円形直径目盛り付きレンズで、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。</p>

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>(ii) 不溶性微粒子捕集用ろ過器 不溶性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クリップからなり、直径 25 mm 又は 13 mm の測定用メンブランフィルターを取り付けて減圧で使用できる、ろ過器である。</p> <p>(iii) 測定用メンブランフィルター 測定用メンブランフィルターは、白色、直径 25 mm 又は 13 mm、孔径 10µm 以下、一辺約 3 mm の格子付きで、あらかじめ試験するとき、フィルター上に 25 µm 以上の微粒子を認めないものを用いる。必要ならば微粒子試験用水を用いて洗浄する。</p> <p>2. 試薬</p> <p>(i) 微粒子試験用水 用時、孔径 0.45µm 以下のメンブランフィルターを用いてろ過して製した水で、10 µm 以上の不溶性微粒子数は、100 mL 当たり 10 個以下である。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>3. 操作法</p> <p>3.1. 水性点眼剤</p> <p>フィルターホルダーに測定用メンブランフィルターを取り付け、クリップで固定し、フィルターホルダーの内側を微粒子試験用水で洗浄した後、微粒子試験用水 200 mL を 1 分間 20~30 mL の速度で吸引ろ過する。メンブランフィルター上から水がなくなるまで吸引し、メンブランフィルターを取り出し、平底ペトリ皿に入れ、蓋をずらして 50℃以下で十分に乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、照明装置を用いて落射し、メンブランフィルターの格子を可動ステージの座標軸に合わせ、不溶性微粒子を最も見やすいように調節した後、可動ステージを移動させながら、有効ろ過面上の 150 μm 以上の微粒子数を測定し、その個数が 1 個以下であることを確かめる。 微粒子の大きさは最長径とする。</p> <p>次に別のメンブランフィルターをフィルターホルダーに取り付け、クリップで固定し、フィルター内部を微粒子試験用水数 mL で潤す。</p>	<p>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及びろ過器の内外を上から下へ洗い流す。</p> <p>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について、50 mL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、微粒子試験用水を再測定すると共に、ガラス器具及びろ過器の洗浄を繰り返す。</p> <p>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。</p>

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>試料は容器の外部を清浄にし、数回倒立するようにして穏やかに振り混ぜた後、キャップを開け、ノズル部分の外部を清浄にした後、あらかじめ微粒子試験用水でよく洗浄したメスシリンダーに入れる。この操作を繰り返し、試験用溶液 25 mL を調製する。これをフィルター内壁に沿うようにして徐々に注ぎ、常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引する。粘稠な試料は、あらかじめ微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する。</p> <p>メンブランフィルター上の試料が少量になったとき、微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液 30 mL でフィルターホルダーの内壁を洗うように加える。さらに微粒子試験用水 30 mL ずつで 3 回繰り返す。引き続きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引した後、メンブランフィルターを取り、ペトリ皿に入れ、蓋をずらして 50℃以下で乾燥する。乾燥後、ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き、前記と同様に顕微鏡を操作し、有効ろ過面上の 300 μm 以上の不溶性微粒子数を測定する。不溶性微粒子の大きさは最長径とする。</p>	<p>容器を 20 回連続して、ゆっくり上下を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。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。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 個以上の容器の内容物を集め、清潔な容器に移す。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合、微粒子について微粒子試験用水と同等の他の適当な溶剤を用いることができる。</p> <p>複数の容器から集めた試験液又は 1 容器中の試験液を、必要ならば漏斗に徐々に注いで、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。フィルターの一視野の微粒子を計数し、計算によりフィルター上の全微粒子数を求めてもよい。</p>

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>3.2. 用時溶解して用いる点眼剤 操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、添付された溶解液に溶解した後、試料量は 25 mL とする。</p> <p>3.3. 懸濁性点眼剤 操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、あらかじめ微粒子試験用水で洗浄した容器に試料 25 mL を量り、懸濁溶解用液又は適当な溶解用溶媒を適量加えて、振り混ぜて懸濁粒子を溶解し、試料溶液として試験を行う。なお、溶媒を用いる場合には、使用する溶媒に耐えるメンブランフィルターを使用する。</p> <p>3.4. 1 回量包装点眼剤 操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし、試料は 10 本を用いる。また、メンブランフィルターは直径 13 mm, 微粒子捕集口径 4 mm のフィルターホルダーを用いる。</p>	<p>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、微粒子について微粒子試験用水と同等の他の適当な溶剤を用いることができる。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て 10 容器以下とすることができる。</p>

表 2-1 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法の比較 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.08)	注射剤 (日局 一般試験法 6.07)
<p>4. 判定</p> <p>本剤 1 mL 中の個数に換算するとき, 300 μm 以上の不溶性微粒子が 1 個以下であるときは適合とする.</p>	<p>2.4. 判定</p> <p>平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする.</p> <p>A : 表示量が 100 mL 以上の注射剤 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.</p> <p>B : 表示量が 100 mL 未満の注射剤容器当たり 10 μm 以上のもの 3000 個以下, 25 μm 以上のもの 300 個以下.</p>

表 2-2 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法における相違点

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

	点眼剤の不溶性微粒子試験	注射剤の不溶性微粒子試験
装置	顕微鏡, 不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測定用メンブランフィルターを用いる.	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.
① 顕微鏡	対物測微計で検定した接眼測微計, 可動ステージ及び照明装置を備え, 倍率は 100 倍 に調整する.	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が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.
② 不溶性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クリップからなり, 直径 25 mm 又は 13 mm の測定用メンブランフィルターを取り付けて減圧で使用できる, ろ過器である.	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.
③ 測定用メンブランフィルター	白色, 直径 25 mm 又は 13 mm , 孔径 10 µm 以下, 一辺約 3 mm の格子付きで, 予め試験するとき, フィルター上に 25 µm 以上の微粒子を認めないものを用いる.	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.
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用いて製した水で, 10 µm 以上の不溶性微粒子数は, 100 mL 当たり 10 個 以下である.	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.

表 2-2 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法における相違点 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

	点眼剤の不溶性微粒子試験	注射剤の不溶性微粒子試験
操作法 ① 試験環境の確認	洗浄した試験器具を組み立てた後、微粒子試験用水 200 mL を 1 分間 20 ~ 30 mL の速度で吸引ろ過する 。メンブランフィルター上から水がなくなるまで吸引し、メンブランフィルターを取り出したのち、十分に乾燥する。 顕微鏡で観察した際に、有効ろ過面上の 150 μm 以上の微粒子数を測定し、その個数が 1 個以下であることを確かめる (微粒子の大きさは最長径とする)。	洗浄した試験器具を組み立てた後、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について、 50 mL の微粒子試験用水を用いて 、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。
② ろ過準備	別のメンブランフィルターをフィルターホルダーに取り付け、クリップで固定し、フィルター内部を微粒子試験用水数 mL で潤す。	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。
③ 試験溶液の調製	容器の外部を清浄にし、数回倒立するようにして穏やかに振り混ぜた後、キャップを開け、ノズル部分の外部を清浄にした後、あらかじめ微粒子試験用水でよく洗浄したメスシリンダーに入れる。この操作を繰り返して、 試験溶液 25 mL を調製する 。	容器を 20 回連続して 、ゆっくり上限を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。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。 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 個以上の容器の内容物を集め、清潔な容器に移す (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) 。

表 2-2 点眼剤と注射剤の不溶性微粒子試験法における相違点 (続き)

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

	点眼剤の不溶性微粒子試験	注射剤の不溶性微粒子試験
④ ろ過	試験溶液をフィルター内壁に沿うようにして徐々に注ぎ, 常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引する. 粘稠な試料は, あらかじめ微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する. メンブランフィルター上の試料が少量になったとき, 微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液 30 mL でフィルターホルダーの内壁を洗うように加える. さらに微粒子試験用水 30 mL ずつで 3 回繰り返す. 引き続きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引した後, メンブランフィルターを取り, ペトリ皿に入れ, 蓋をずらして 50°C以下で乾燥する.	複数の容器から集めた試験液又は 1 容器中の試験液を, 必要ならば漏斗に徐々に注いで, 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.
⑤ 測定対象	顕微鏡を用いて, 有効ろ過面上の 300 µm 以上の不溶性微粒子数を測定する (不溶性微粒子の大きさは最長径とする).	顕微鏡を用いて, メンブランフィルター上にある 10 µm 以上及び 25 µm 以上の微粒子数を計測する.
判定	本剤 1 mL 中の個数に換算するとき, 300 µm 以上の不溶性微粒子が 1 個以下であるときは適合とする.	平均微粒子数が 下記に規定する値の時は適合とする. A : 表示量が 100 mL 以上の注射剤 1 mL あたり 10 µm 以上のもの 12 個以下, 25 µm 以上のもの 2 個以下 B : 表示量が 100 mL 未満の注射剤容器当たり 10 µm 以上のもの 3000 個以下, 25 µm のもの 300 個以下

【解説】

- ✓ 点眼剤は通常液状であり，プラスチック容器に充填されることが多いため，主として容器由来のプラスチック細片や繊維状の異物の検出が本試験の目的である．そのため，点眼剤の不溶性微粒子試験で使用するメンブランフィルターの孔径は 10 μm 以下と，注射剤で使用するものよりも 10 倍の大きさとなっている．
- ✓ 対する注射剤の不溶性粒子試験は，容器施栓系由来のガラスフレークスやゴム栓等，溶解時の作業によるゲル状物質，処方と容器の相互作用によるもの，製造工程での混入などによる異物を検出することを目的としている．

注射剤における顕微鏡法による不溶性微粒子試験は，点眼剤よりも対象となる微粒子の大きさが小さいため，経験と熟練を要するといわれている．そのため，注射剤の不溶性微粒子試験においては光遮蔽微粒子計数法が日局において推奨された試験法となっている．また，顕微鏡法で示される粒子サイズは，最長径に因るものであるため，光遮蔽微粒子計数法で示される試験結果と相関しない場合がある．

表 2-3 点眼剤と注射剤の不溶性異物試験比較

(青字 ; 同じ内容, 赤字 ; 異なる内容)

点眼剤 (日局 一般試験法 6.11)	注射剤 (日局 一般試験法 6.06)
<p>容器の外部を清浄にし、白色光源を用い、3000 ~ 5000 lx の明るさの位置で、肉眼で観察するとき、澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない。</p>	<p>第1法 (溶液, 懸濁液又は乳濁液である注射剤, 及び用時溶解又は用時懸濁して用いる注射剤)</p> <p>容器の外部を清浄にし、白色光源の直下、2000 ~ 3750 lx の明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景において約 5 秒ずつ観察するとき、たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない。</p> <p>ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用いた注射剤にあつては、上部及び下部に白色光源を用いて 8000 ~ 10000 lx の明るさの位置で、肉眼で観察するものとする (観察しにくい場合は適宜観察時間を延長する) .</p> <p>第2法 (用時溶解又は用時懸濁して用いる注射剤)</p> <p>容器の外部を清浄にし、異物が混入しないよう十分に注意して、添付された溶解液など若しくは注射用水を用いて溶解又は懸濁し、白色光源の直下、2000 ~ 3750 lx の明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景において約 5 秒ずつ観察するとき、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない (観察しにくい場合は適宜観察時間を延長する) .</p>

【解説】

- ✓ 本検査方法はいずれも肉眼でも検出可能な比較的大きな異物の検出を目的としており、異物検査機等による機械的検査法と人による目視検査も併せて行われている。特に注射剤のアンプルに固着している異物や、熔閉時のアンプル先端部分の焦げ等は異物検査機で検出できない場合もあり、肉眼に頼らざるを得ない状況もある。

3. 点眼剤と注射剤に特有な試験方法（無菌試験法）

無菌試験法は、無菌であることが求められている製剤中に、検体または試料に由来すると考えられる微生物が検出されるかどうかを調べる試験であり、点眼剤及び注射剤の品質を保証するため日局において実施が定められている試験方法である。

無菌試験に用いる培地は、比較的広範囲にわたる種々の微生物が発育するが、日常環境におけるすべての微生物をもれなく検出することはできない。また試験に使用する検体量は限られており、ロットあたりの汚染率が低い場合には、無菌試験において汚染菌を検出することは困難である。

それゆえ、無菌試験は、限られた範囲における無菌性を保証するための方法に過ぎず、製剤の無菌性は、一連の製造工程が十分にバリデートされていることが重要である。

3.1. 無菌試験法の概要

無菌試験は無菌条件下で行われる。このため、試験環境は無菌試験の実施に適したものでなければならない。汚染を避けるためにとられる予防措置は、本試験で検出されるべきいかなる微生物にも影響を与えてはならない。作業区域の適切な環境モニタリング及び適切な汚染防止措置の実施によって、本試験の実施状態が適切であることを定期的に監視する。

3.2. 培地及び培養温度

培地は、液体チオグリコール酸培地及びソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を使用する。液状チオグリコール酸培地は、嫌気性細菌の培養を主目的としているが、好気性細菌も検出できる。ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は、真菌及び好気性細菌の培養に適している。

3.3. 培地の適合性

培地は、次の試験に適合すること。この試験は、製品の無菌試験実施前に、又は並行して行うことができる。

3.3.1. 無菌性

培地の一部を14日間培養するとき、微生物の増殖を認めない。

3.3.1.1. 好気性菌、嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験

市販液体培地及び粉末培地又は各成分から調製した培地の各バッチについて試験を行うこと。細菌の場合は3日間、真菌の場合は5日間をそれぞれ超えないで培養する。

接種菌の継代数は、シードロット培養管理手法（シードロットシステム）を採用することにより、マスターシードロットから5代を超えないようにする。

微生物の増殖が肉眼で明らかに観察された場合には、当該培地は基準に適合している。

3.3.1.2. 液状チオグリコール培地

液状チオグリコール酸培地には、*Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* を少数（100 CFU 以下）接種する。それぞれの微生物に対しては別々の培地容器を用いる。

3.3.1.3. ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地には、*Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* を少数（100 CFU 以下）接種する。それぞれの微生物に対しては別々の培地容器を用いる。

3.3.2. 手法の適合性試験

次に述べる変更点以外は、「3.4. 製品の無菌試験」に示した方法と、厳密に同じ方法で試験を行う。

(1) メンブランフィルター法

試験に供された容器の内容物をろ過した後、最終回の洗浄液に試験用菌株を 100 CFU 以下加えたものをろ過する。

(2) 直接法

試験に供された容器の内容物を培地に加えた後、試験用菌株 100 CFU 以下をその培地に接種する。

どちらの接種方法においても、「3.3.1.1. 好気性菌、嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験」に示した菌株を用いる。陽性対照として培地性能試験を行う。培地を含む全ての容器は規定の温度で最長 5 日間培養する。

培養後、陽性対照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られれば、被験製品は本試験条件下で抗菌活性を持たないか、又は抗菌活性が十分に除去されたものとみなす。当該手法は適切であり、試験条件を変更する必要はない。

被験製品の存在下で陽性対照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られなければ、被験製品は当該試験条件下では十分除去できない抗菌活性を有している。この場合、抗菌活性を除去するために条件を変えて手法の適合性試験を繰り返す。

手法の適合性試験を行うのは、新しい製品に無菌試験を行う場合及び試験の実施条件に変更があった場合である。

手法の適合性試験は被験製品の無菌試験と同時に行うこともできる。

3.4. 製品の無菌試験

試験はメンブランフィルター法又は直接法によって行われる。試験には適切な陰性対照を置くこと。メンブランフィルター法は、ろ過可能な製品に適用する。例えば、ろ過可能な水性、アルコール性又は油性の製品及び本試験条件下で抗菌力を有しない水性又は油性の溶剤に混和若しくは溶解する製品に対して用いる。

3.4.1. メンブランフィルター法

メンブランフィルターは、微生物の捕集効率が確立されている公称孔径が 0.45 μm 以下のものを用いる。例えば、水溶性、油性又は低濃度のアルコール性溶液にはセルロースナイトレートフィルターを用い、高濃度のアルコール性溶液にはセルロースアセテートフィルターを用いる。抗生物質のような医薬品には、別途適切なフィルターが必要な場合もある。

次に示す手法は、直径約 50 mm のメンブランフィルターの使用を想定している。もし異なる直径のフィルターを用いる場合には、希釈及び洗浄液の容量はそれに応じて調製すべきである。ろ過器やメンブランフィルターは適切な方法で滅菌する。ろ過装置は、無菌条件下で被験溶液を導入・ろ過でき、メンブランフィルターの無菌的取り外しと培地への移植ができるか、又はろ過器そのものに培地を加えて培養するのに適するように設計されていないなければならない。

(1) 水性液剤

1 g/L の肉製又はカゼイン製ペプトン溶液 (pH 7.1 \pm 0.2) のような無菌希釈液の少量をろ過器中のメンブランフィルター上に注ぎろ過する。希釈液には、例えば抗生物質が試験対象の場合には、適切な中和剤や不活化剤を加えることができる。

試験すべき容器の内容物を必要なら手法の適合性試験で選んだ無菌希釈液の量で希釈後、表 3-1 に示した量より少なくならないように、1 枚又は複数のメンブランフィルター上に移し、直ちにろ過する。当該製品が抗菌活性を有している場合には、手法の適合性試験で用いた無菌希釈液の量でメンブランフィルターを 3 回以上洗浄する。手法の適合性試験において抗菌活性を十分に除去できないことが立証されていても、メンブランフィルター当たり 100 mL の洗浄液で 5 回を超えては洗浄しないこと。メンブランフィルターをろ過器から外し、半分に切断するか、あらかじめ試料溶液を二等分し、それぞれにつき同一のろ過操作を行うことによって得られた 2 枚のメンブランフィルターをそれぞれの培地に入れる。各培地の量は、手法の適合性試験で確立した量を用いる。又はメンブランフィルターを装着したろ過器内に試料溶液を二等分にろ過後、それぞれの培地を加える。培地を 14 日間以上培養する。

(2) 水溶性固形剤

各培地に対し、表 3-1 に規定する量以上を用いる。添付の溶剤、注射用水、生理食塩液又は 1 g/L 肉製若しくはカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な溶剤に溶解し、選んだ溶剤に適したメンブランフィルターを用いて「3.4.1.(1) 水性液剤」に示したように試験を行う。

(3) 油及び油性液剤

各地に対し、表 3-1 に規定する量以上を用いる。粘度の低い油及び油性液剤は、希釈せずに乾いたメンブランフィルターでろ過する。粘稠性の油は、当該試験条件下で抗菌性がないことが立証されたミリスチン酸イソプロピルのような適切な無菌溶剤で希釈できる。油が自重によりメンブランフィルターに浸透した後、徐々に加圧又は吸引することによってろ過する。手法の適合性試験で適切であることが証明されている濃度の適切な乳化剤（例えば 10 g/L ポリソルベート 80）を含む 1 g/L 肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な無菌溶液を用い、メンブランフィルター当たり約 100 mL ずつで少なくとも 3 回洗浄する。「3.4.1.(1) 水性液剤」に示したようにメンブランフィルターを培地に移す、又はろ過器に培地を加え、同じ温度で同じ期間培養する。

(4) 軟膏剤及びクリーム

各培地に対し、表 3-1 に規定する量以上を用いる。脂肪基剤の軟膏剤や油中水型の乳剤は上述のようにミリスチン酸イソプロピルで 1% に希釈する。必要ならば 40°C 以下で加温する。例外的な場合で 44°C 以下までの加温が必要なこともある。できるだけ迅速にろ過した後、「3.4.1.(3) 油及び油性液剤」に示したように操作を進める。

表 3-1 各培地当たりの最少試料採取量

容器の容量	他に規定されていない限り それぞれの培地に接種する最少量
液剤	
1 mL 未満	全量
1 mL 以上 40 mL 以下	半量, ただし 1 mL 以上
40 mL 超 100 mL 以下	20 mL
100 mL 超	10%, ただし 20 mL 以上
抗生物質の液剤	1 mL
懸濁又は乳化して用いる 非水溶性医薬品, クリーム又は軟膏剤	200 mg 以上
固形剤	
50 mg 未満	全量
50 mg 以上 300 mg 未満	半量, ただし 50 mg 以上
300 mg 以上 5 g 以下	150 mg
5 g 超	500 mg

3.4.2. 直接法

別に規定するほか、表 3-1 に示す量の製品を、その容量が培地容量の 10%を超えないように培地に直接接種する。被験製品が抗菌活性を有する場合は、適切な中和剤で中和した後に、又は十分な量の培地で希釈することによって試験を行う。大容量の製品を使用する必要があるとき、接種による希釈影響を考慮に入れて高濃度の培地を用いる方が好ましい場合もある。適切な場合は、高濃度培地を容器内の製品に直接加えることも可能である。

(1) 油性液剤

手法の適合性試験において適切であることが証明された適切な乳化剤を適切な濃度に加えた（例えば 10 g/L ポリソルベート 80）培地を用いる。

(2) 軟膏剤及びクリーム

1 g/L 肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な無菌希釈液中で、選択された乳化剤で乳化することにより約 1:10 に希釈する。この希釈物を、乳化剤を含まない培地に移植する。

接種した培地は 14 日間以上培養する。培養を培養期間中に数回観察する。油性製品を含む培養は観察日ごとに穏やかに振る。ただし、嫌気性菌の検出のために液状チオグリコール酸培地を用いている場合は、嫌気条件を維持するために振とうや混合は最小限に保つ。

3.5. 観察と結果の判定

培養期間中及び最終日に、培地に肉眼的な微生物の増殖があるかどうかを調べる。被験材料が培地を混濁させ、微生物増殖の有無を肉眼的に容易に判定できない場合には、培養開始から 14 日後に当該培地の一部（1 mL 以上）を同じ培地の新たな容器に移し、元の培地と移植した培地の両方を 4 日間以上培養する。微生物の増殖が観察されない場合は、被験製品は無菌試験に適合する。微生物の増殖が観察された場合は、当該被験製品に無関係な原因により試験が無効であったことを明確に証明できなければ、被験製品は無菌試験に適合しない。以下の条件のうち一つ以上を満たした場合のみ当該試験は無効と考えられる。

- (1) 無菌試験施設の微生物学的モニタリングデータに問題が認められた場合
- (2) 無菌試験中に用いた試験方法を調査した結果、問題が認められた場合
- (3) 陰性対照中に微生物の増殖が認められた場合
- (4) 当該無菌試験から分離された微生物の同定後、この菌種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び手技又はそのいずれかに問題があると明らかに判断される場合

試験が無効であることが判明したら、初回試験と同じ数の容器を用いて再試験を行う。再試験において微生物の増殖が観察されない場合は、被験製品は無菌試験に適合する。再試験において微生物の増殖が観察された場合には、被験製品は無菌試験に適合しない。

3.6. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤への試験の適用

メンブランフィルター法を用いる場合は、可能ならいつでも容器内の全量を用いる。ただし、表 3-1 に示す量以上を用いる。必要ならば 1 g/L 肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な無菌溶液で約 100 mL になるよう希釈する。

直接法を用いる場合は、他に規定されていなければ表 3-1 に示す量を用いる。被験製品の同じ試料について細菌及び真菌に対する無菌試験を行う。1 容器中の容量が両試験を行うのに不十分な場合は、異なる培地に接種するのに 2 容器以上の内容物を用いる。

3.7. 最少供試個数

最少供試個数は、ロット当たりの製造個数に応じて、表 3-2 に示す個数を用いる。

表 3-2 最少供試個数

ロット当たりの製造個数*1	他に規定されていない限り, それぞれの培地当たりの最少供試個数*2
注射剤 100 容器以下 101 容器以上 500 容器以下 501 容器以上	10%又は4容器のうち多い方 10 容器 2%又は20容器 (表示量が 100 mL 以上の製剤の場合、10 容器) のうち少ない方
眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤 200 容器以下 201 容器以上 単回使用製品の場合は、上 欄の注射剤についての規定 を適用する	5%又は2容器のうち多い方 10 容器
固形バルク製品 4 容器以下 5 容器以上 50 容器以下 51 容器以上	各容器 20%又は4容器のうち多い方 2%又は10容器のうち多い方

*1 ロット当たりの製造個数が不明の場合には、本欄に示した最大数を用いること。

*2 1 容器の容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は、本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す。

4. 点眼剤と注射剤の医薬品製造販売承認申請に必要な試験

4.1. 性状

性状の項において、白色と記載したものは白色又はほとんど白色、無色と記載したものは無色又はほとんど無色を示すものである。

点眼剤や注射剤のような液状の医薬品は、内径 15 mm の無色の試験管に入れ、白色の背景を用い、液層を 30 mm として観察する。澄明性の試験においては、黒色又は白色の背景を用い、上述の方法を準用する。

同じように性状の項において、無臭又はにおいがないと記載したものは、においがいか、又はほとんどにおいがいいことを示すものであり、1 mL をビーカーにとり、確認を行う。

4.2. 確認試験

確認試験は、医薬品中に配合されている有効成分を、その特性に基づいた方法により、分離及び確認する試験法である。日局においてはさまざまな試験方法が記載されているが、点眼剤や注射剤においては、「炎色反応試験法（一般試験法 1.04）」、「液体クロマトグラフィー法（一般試験法 2.01）」、「ガスクロマトグラフィー法（一般試験法 2.02）」、「薄層クロマトグラフィー法（一般試験法 2.03）」が適応される場合が多い。

4.3. 定量試験

定量試験は、医薬品中に配合されている成分を、その特性に基づいた方法により、その量を測定する試験法である。上記の確認試験と同様、日局においてはさまざまな試験方法が記載されており、標的となる成分に合った試験方法を選択する必要がある。

4.4. pH

点眼剤や注射剤は主として溶液状であり、有効成分が水などの溶媒に溶解した状態で存在している。一般的に溶解成分の安定性は、溶液の pH によって変化する場合が多く、使用期間内における医薬品の安定性を担保するため、pH を製剤規格として定める場合が多い。また、点眼剤や注射剤はその特性上、体内へ投与される医薬品であるため、刺激性の低減の面からも製剤 pH の管理は重要である。

pH は、予め校正された pH 計を用いて測定する。pH の測定結果は液温により容易に上下するため、校正用の標準液及び試料溶液の温度は等しくする（ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）必要がある。また、試料溶液がアルカリ性である場合、必要に応じて蓋つきの測定用容器を用い、窒素などの不活性ガス気流中で測定を行う。

5. 点眼剤と注射剤の医薬品製造販売承認申請時に必要に応じて設定

される試験

5.1. 浸透圧比

5.1.1. 装置

通例、水の凝固点（氷点）降下度の測定から、オスモル濃度を求める。浸透圧測定装置は、一定量の溶液を入れる試料セル、温度制御用の冷却装置と冷却槽及びサーミスター温度計からなる。

5.1.2. 操作法

測定には、装置により定められた一定容量の試料溶液を用いる。

あらかじめ二点校正法により浸透圧（オスモル濃度）測定装置の校正を行う。予想される試料のオスモル濃度を挟む、高低二種の装置校正用オスモル濃度標準液を用いて凝固点温度を測定し、装置の校正を行う。なお、測定する試料のオスモル濃度が 100 mOsm 以下の場合、二種のオスモル濃度標準液のうち一種は、水（0 mOsm）を用いることができる。次に、試料セル及びサーミスターを装置指定の方法により清浄にした後、試料溶液について凝固点温度を測定し、凝固点降下度の濃度依存性より質量オスモル濃度を求め、これを容量オスモル濃度に読み替える。

5.1.3. 浸透圧比

本測定法では生理食塩液の与えるオスモル濃度に対する試料溶液のオスモル濃度の比を浸透圧比と定義し、等張性の尺度とする。生理食塩液（0.900 g / 100 mL）のオスモル濃度 c_S (mOsm) は、一定（286 mOsm）であることから、試料溶液のオスモル濃度 c_T (mOsm) を測定すれば、次式より試料溶液の浸透圧比を計算することができる。

$$\text{浸透圧比} = c_T / c_S$$

$$c_S : 286 \text{ mOsm}$$

5.2. 水分損失

水を基剤とする製剤で半透過性の容器に容れられたものについては、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的安定性に加えて、予想される水分の損失についても評価する。この評価は下記表 5-1 のように、低い相対湿度条件下で行われる。最終的には、半透過性の容器に容れられた水を基剤とする製剤は、低い相対湿度条件における貯蔵に耐えることを示す必要がある。非水溶媒を基剤とした製剤については、同様の方法を開発し、報告する。詳細については『[安定性試験ガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号）](#)』参照。

表 5-1 試験の種類と保存条件

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25°C ± 2°C / 40% RH ± 5% RH 又は 30°C ± 0°C / 35% RH ± 5% RH	12 ヶ月
中間的試験**	30°C ± 0°C / 65% RH ± 5% RH	6 ヶ月
加速試験	40°C ± 0°C / 25% RH 以下	6 ヶ月

*: 申請者は、長期保存試験として 25°C ± 2°C / 40%RH ± 5%RH 又は 30°C ± 2°C / 35% RH ± 5%RH どちらの条件で行うかを決定する。

** : 30°C ± 2°C / 35%RH ± 5%RH が長期保存条件の場合は、中間的条件はない。

半透過性の容器に容れられた製剤についての水分の損失に係る「明確な品質の変化」とは、40°C相対湿度 25%以下、3 ヶ月間に相当する保存の後に、5%の水分の損失が認められた場合である。しかし、小容器（1 mL 以下）又は、単回投与製剤については、根拠があれば、40°C相対湿度 25%以下、3 ヶ月間に相当する保存の後に、5%以上の水分損失があっても認められることがある。上記の表（長期保存試験、加速試験のいずれも）で推奨されている参照相対湿度に保存する方法の代わりに、比較的高い相対湿度下で安定性試験を行い、参照相対湿度下での水分の損失を計算により求める方法も採用することができる（容器施栓系における透過係数を実験的に求める方法や同一温度における 2 つの湿度条件下で水分の損失の比率を実験的に求める方法）。

5.3. 比重

5.3.1. 第1法 比重瓶による測定法

比重瓶は、通例、内容 10 ～ 100 mL のガラス製容器で、温度計付きのすり合わせの栓と標線及びすり合わせの蓋のある側管とがある。比重瓶を用いて同体積の試料と水の質量を量り、その質量の比より試料の比重を求める。

5.3.2. 第2法 シュプレングル・オストワルドピクノメーターによる測定法

シュプレングル・オストワルドピクノメーターは、通例、内容 1 ～ 10 mL のガラス製容器で、両端は肉厚細管（内径 1～1.5 mm，外径 3～4 mm）となっている。シュプレングル・オストワルドピクノメーターを用いて同体積の試料と水の質量を量り、その質量の比より試料の比重を求める。

5.3.3. 第3法 浮きばかりによる測定法

浮きばかりをエタノール(95)又はジエチルエーテルで清浄にした後、試料をガラス棒でよくかき混ぜ、浮きばかりを入れ、静止したときの示度から比重を読み取る。

5.3.4. 第4法 振動式密度計による測定法

振動式密度計による密度の測定は、液体又は気体試料を含むセルの固有振動周期を測定することにより、試料の密度を求める方法である。密度を測定しようとする液体又は気体を導入された試料セルに振動を与えると、試料セルは試料の質量に依存した固有振動周期をもって振動する。

5.4. 粘度試験

5.4.1. 第1法 毛細管粘度計法

この測定法は、ニュートン液体の粘度を測定する方法で、一定体積の液体が、毛細管を流下するのに要する時間を測定し、動粘度を算出する。更にその温度における液体の密度 (g/mL) を測定し、粘度を求める。

5.4.2. 第2法 回転粘度計法

この測定法は、ニュートン液体あるいは非ニュートン液体に対して適用する方法であり、液体中を一定の角速度で回転するローターに作用する力 (トルク) をバネのねじれ度で検出し、粘度に換算する原理等を応用した測定法である。次の装置及び操作法を用いて粘度を測定する。

5.4.2.1. 共軸二重円筒形回転粘度計 (ケット型粘度計)

共軸二重円筒形回転粘度計は、同一中心軸を持つ外筒及び内筒の隙間に液体を満たし、内筒又は外筒を回転させるとき、液体を介して円筒間に伝わるトルク及びそれに対応する角速度を測定する粘度計である。

5.4.2.2. 単一円筒形回転粘度計 (ブルックフィールド型粘度計)

単一円筒形回転粘度計は、液体中の円筒を一定角速度で回転させたときのトルクを測定する粘度計である。

5.4.2.3. 円すいー平板形回転粘度計 (コーンプレート型粘度計)

円すいー平板形回転粘度計は、同一回転軸を持つ平円板及び頂角の大きい円すいの隙間に液体を挟んで、一方を回転させ、他方の受けるトルク及びそれに対応する角速度を測定する粘度計である。

5.5. 類縁物質

製剤中の不純物のうち、原薬の分解物又は原薬と医薬品添加物若しくは直接容器 / 施栓系との反応による生成物 (以下、「分解生成物」) については、プロファイルを明らかにする必要がある。分解生成物の検出や定量にはバリデートされた分析法を用いる。分析法のバリデーションにおいては、特に、分解生成物を特異的に分析できることを示す必要があり、液体クロマトグラフィーを用いた分析手法が主に用いられている。分解生成物の分析結果は、これらのロット中に報告の必要な閾値を超えるレベルで認められたすべての分解生成物について、それぞれの量及びその総量を数値で記載し、「適合」、「限度値以下」など一般的な表記により記載すべきではないとされている。

参考資料：[厚生労働省医薬局審査管理課長通知 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について \(医薬審発第 0624001 号平成 15 年 6 月 24 日\)](#)

5.6. 元素不純物

5.6.1. 製剤中の元素不純物

製剤中の元素不純物は、原薬の合成過程の触媒のように意図的に添加されたものの残留物、製剤の構成成分である原薬、添加剤などに含まれる天然由来不純物、製造機器や容器 / 施栓系より混入するものなど、複数の起源に由来する。製剤中のこれらの元素不純物量は、医薬品各条に特に規定されない限り、許容限度値内に管理されるべきである。元素不純物の許容一日曝露量 (PDE) は、元素不純物の毒性データの評価を基に、全患者の健康を保護することを意図して設定されており、製剤中の元素不純物が PDE 値を超えなければ、限度値を更に厳しくする必要はない。ただし、元素が、原薬の分解に触媒として作用するなど、製剤の品質特性に影響を及ぼすことが知られている場合には、更に低い値での管理が適切な場合がある。製剤中の元素不純物は、リスクマネジメント手法に基づいて、評価管理する。

5.6.2. 元素不純物の潜在的な起源

製剤の製造においては、元素不純物の潜在的な起源のカテゴリーは多岐にわたる。

- ・ 原薬、添加剤又はその他の製剤構成成分の製造時において意図的に添加された元素 (例えば、触媒) に起因する残留不純物、原薬のリスクアセスメントは、製剤中に元素不純物が混入する可能性について対処したものとすべきである。
- ・ 製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には添加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素不純物。
- ・ 製造設備・器具から原薬及び / 又は製剤中に移行する可能性がある元素不純物。
- ・ 容器施栓系から原薬及び製剤中に溶出する可能性がある元素不純物。

次の図は、製剤の製造において用いられる典型的な原料・資材、設備・器具及び構成成分の例を示したものである。これら製剤製造を構成する要素のそれぞれが、上記に掲げた起源のいずれか又は組合せにより、製剤への元素不純物の混入に影響することがある。リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量に影響することを考慮するべきである。

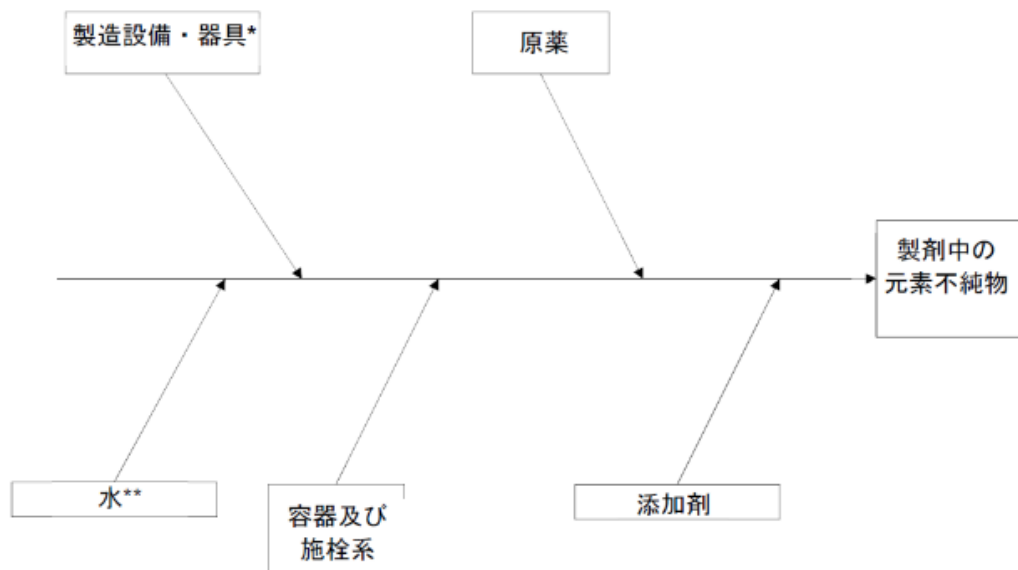


図. 製剤アプローチ

- * : 元素不純物の混入リスクについては、工程の理解、設備・器具の選択、設備・器具の適格性評価並びに医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）プロセスにより低減することができる。
- **： 製造工程において精製水又は注射用水を用いている場合には、水からの元素不純物の混入リスクは、公定書（例えば、欧州薬局方、日本薬局方、米国薬局方）の水の品質要件を遵守することにより低減することができる。

5.6.2.1. 原薬及び / 又は添加剤中に存在することがある潜在的元素不純物

意図的に添加されるものではないが、ある種の元素不純物が原薬及び / 又は添加剤中に存在することがある。これらの元素が製剤中に混入する可能性については、リスクアセスメントに反映するべきである。経口製剤のリスクアセスメントにおいて、クラス 1 及びクラス 2A の元素不純物が製剤中に混入する可能性を評価すべきである。注射剤及び吸入剤のリスクアセスメントにおいて、クラス 1、クラス 2A 及びクラス 3 の元素不純物が製剤中に混入する可能性を評価すべきである。

5.6.2.2. 製造設備・器具由来の潜在的元素不純物

製造設備・器具由来の元素不純物の混入は限定的なものであることがあり、リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素不純物の範囲は、製剤の製造に使用される設備・器具に依存する。工程の知識、設備・器具の選択、設備・器具の適格性評価及び GMP 管理は、製造設備・器具由来の元素不純物の混入を低く抑えることができる。懸念のある特定の元素不純物については、製剤構成成分に接触する製造設備・器具の構成要素の組成に関する知識に基づき評価すべきである。製造設備・器具由来の元素不純物についてのリスクアセスメントは、類似した一連の、或いは複数の製造プロセス及び工程を用いるその他多くの製剤に係るリスクアセスメントにおいて活用することができるものである。

製造設備・器具からの元素不純物の溶出又は移行の可能性に関して評価を行った場合、一般的に、原薬の製造工程は製剤の製造工程よりも溶出・移行の可能性がより高いものである。製剤の製造設備・器具由来の元素不純物の影響は、原薬製造設備・器具由来の元素不純物の影響よりも低いと予想される。しかし、工程の知識又は理解を踏まえるとこの予想があてはまらない場合には、リスクアセスメントにおいて製剤製造設備・器具由来の元素不純物の混入の可能性を考慮すべきである。

5.6.2.3. 容器施栓系から溶出する元素不純物

容器施栓系から混入する可能性がある元素不純物の特定は、剤形ごとの包装との間で生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づくべきである。容器施栓系が元素不純物を含まないことを、容器施栓系を構成する資材類の評価により実証できる場合には、更なるリスクアセスメントの実施は不要である。液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓系からの潜在的な溶出物（例えば、洗浄後、滅菌後、照射後等におけるもの）を理解するための調査を行うべきである。元素不純物のこの起源については、通常は、製剤の容器施栓系の評価の際に検討される（『[医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について](#)』（令和2年6月26日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知））。

5.6.3. 元素不純物試験法

製剤やその構成成分などに含まれる元素不純物を管理するために用いる方法である。この試験法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手順（手順1及び2）とバリデーション要件を示す。分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES又はICP-OES）による検出が適した元素不純物に適用可能である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）による検出が適した元素不純物に適用可能である。分析法のバリデーション要件は、すべての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバリデートされ、許容範囲にあることが示されなければならない。ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは、限度試験か定量試験かにより異なる。バリデートされ、日本薬局方一般試験法<2.66> II元素不純物試験法記載する適合基準を満たす分析法は、使用に適しているとみなされる。妥当である場合には、元素不純物含量の評価目的に応じてバリデーションの方法及び基準値を変更してもよい。また、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法<2.63>に記載のシステム適合性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある。

5.7. 粒子径試験法

5.7.1. 点眼剤における粒子径試験法

点眼剤は、成分が水（油）に溶解している水性（非水性）点眼剤と、溶解しておらず、粒子が懸濁している水性（非水性）懸濁性点眼剤に分けられる。懸濁性点眼剤中の粒子に関しては、日本薬局方において通例、最大粒子径 75 μm 以下である、と記載されている。粒子径分布の測定手法として、測定時間の短さ・測定範囲の広さから、レーザー回折・散乱法が広く用いられている。

5.7.1.1. レーザー回折・散乱法の測定原理

レーザー回折 / 散乱法は、粒子径に応じて変化する散乱光強度の角度パターンを利用し、粒子径を求める測定法である。一定波長の入射光が、単一球状粒子に照射されると、散乱光強度の角度パターンは入射波長に対する粒子径の相対的な大きさによって変化する。粒子が 10 μm 程度以上の大きさでは、回折現象が支配的となり、散乱光は、入射光の透過方向である前方方向に集中し、回折光強度の角度パターンは粒子径のみの関数となる。

粒子径が 10 μm 程度以下の粒子径になると、散乱光強度の角度パターンは粒子相対屈折率により敏感に変化するミー散乱となる。散乱光は前方だけでなく、側方から後方まで広い角度範囲で検出される。粒子径がさらに小さくなり、波長の 1/10 程度以下になると、粒子径が変化しても散乱光強度の角度パターンの変化は僅かになる。この散乱挙動はレイリー散乱として理解される。散乱光強度の角度パターンからの粒子径の識別は困難となり、原理上の測定下限となる。回折やレイリー散乱は散乱現象を取り扱うものであり、ミー散乱理論を用いて散乱現象を取り扱うことで広範囲の粒子径をより高精度に解析することができ、粒子の周囲に多数配置した光検出器で実際に発生した散乱光強度の角度パターンを測定し、ミー散乱理論から求められる理論的な散乱光強度の角度パターンと比較計算することで、粒子径や粒子径分布を解析するものである。

5.7.1.2. 装置概要

光学系と循環系から構成されており、光学系の主な機能として以下の通りとなる。

- (1) 光源から出たレーザービームは平行光を得られるように収差補正されたレンズ（コリメーターレンズ）によって少し太いビームに変換される。
- (2) このビームが測定対象となるサンプル粒子群に照射される。
- (3) レーザービームが照射された全ての粒子から、回折・散乱光が発せられ、それらの光が重ね合わされた光強度分布パターンが発生する。
- (4) 前方散乱光の光強度分布パターンはレンズによって集光され、焦点距離の位置にある検出面に同心円状の回折・散乱像を結ぶ。
- (5) この回折・散乱像を、同心円状に受光素子が配置された前方回折・散乱光センサーで検出する。
- (6) 前方だけでなく、側方や後方の光も側方散乱光センサーと後方散乱光センサーで検出し、回折・散乱光の空間的光強度分布パターンとして解析する。

また、循環系の主な機能としては、システム分析前処理部からセル部に試料を偏析なく送り込み、停滞や付着を起こさない循環ポンプ、粒子を完全に排出させる排水弁、試料に応じた最適な分散処理を行なっている。

5.7.1.3. 測定における留意点

レーザー回折式粒度分布測定装置は、近年、測定範囲や分解能等の性能が著しく向上している。このような急速な発展・進化の状況で、100%のデータの互換性を保つことは困難であり、また、メーカー間の技術的格差も増大してきている。装置が異なる場合、メーカー・機種間の粒度分布データの互換性が問題になる。

第2章 点眼剤と注射剤の包装に関する品質試験法の比較

6. 点眼剤と注射剤の包装に関する品質試験法の比較

医薬品の製剤包装は、日本薬局方 製剤包装通則において「製剤包装は、有効期間にわたって規定される製剤の製品規格を保証できるよう、その適格性を開発段階で十分に検討することが重要である」とされており、製剤の保護（protection）、製剤と包装の適合性（compatibility）、包装に用いる資材の安全性（safety）及び投与時の付加的な機能（performance）の要素を含んだ包装適格性を評価する必要がある。包装適格性は、一般試験法収載の試験法、製剤の剤形及び特性に応じて適切な手法に基づき検討を行い、製剤の品質を適切に管理するための項目を設定する必要がある。

特に点眼剤と注射剤は、主たる性状が液状であるため、容器への成分の吸着性や反応性等について注意する必要がある。また両製剤とも無菌製剤であるため、製剤品質を維持するために必要な微生物の侵入及びガスなどの物質の出入りを防止する包装完全性についても評価する必要がある。

点眼剤（OTC点眼剤，医療用点眼剤）及び注射剤に適応できる製剤包装に関する品質試験法を表6の通り対比した。

表6 点眼剤（OTC点眼剤，医療用点眼剤）と注射剤の製剤包装の品質試験法の比較表

	OTC 点眼剤	医療用 点眼剤	注射剤	試験法
1. 一次包装	◎	◎	×	点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法について（平成8年3月28日 薬発第336号通知）
	×	×	◎	7. 容器・包装材料試験法 7.01 注射剤用ガラス容器試験法
	◎	◎	◎	7. 容器・包装材料試験法 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法
	×	×	△	7. 容器・包装材料試験法 7.03 輸液用ゴム栓試験法
2. 一次包装 又は 二次包装 (包装完全性)	○	○	○	G7-4-180 無菌医薬品の包装完全性の評価
	○	○	○	G7-5-180 無菌医薬品包装の漏れ試験法

◎：医薬品製造販売承認申請に必要な試験，○：一般的に必要な試験，△：製剤特性に応じて必要な試験
×：通常必要がない試験

6.1. 一次包装において定められている品質試験法

一次包装については、日本薬局方の「医薬品包装における基本的要件と用語〈G0-5-170〉」において、「一次包装は有効成分、添加剤又は製剤と直接接触する包装であり、内容物に対し、物理的又は化学的な変化を与えてはならない」と規定されている。一次包装の例としては、点眼剤における容器、中栓ノズル、キャップ、注射剤におけるアンプル等が挙げられる。

点眼剤では主にプラスチック容器が、注射剤についてはガラス容器、プラスチック容器が採用されることが多いため、要求品質や試験法・規格等が一部異なる。また輸液として用いる注射剤については輸液用ゴム栓試験法も設定しており、内容医薬品との反応性や微生物の侵入、内容輸液の使用に影響を与えないものであるために、種々の規格が設定されている。

6.2. 二次包装において定められている品質試験法

二次包装については、「一次包装を補うための単一又は複数の包装であり、有効成分、添加剤又は製剤と直接接触しない。二次包装は、医薬品の品質を保持すると共に医薬品の使用時の過誤防止並びに利便性などの機能を付与することができる」と規定されている。例を挙げると、点眼剤の名称や有効成分、使用上の注意などを表示するラベル、未開封時の水蒸気透過を防ぐためのピロー包装、遮光性や服薬コンプライアンスを向上させる携帯袋等がある。それらの二次包装については、日局で試験項目が設けられてはいないが、各社において納入時の自社規格によって厳格に管理がされている。

また、日局第 18 改正の参考情報より、「無菌医薬品の包装完全性の評価 〈G7-4-180〉」及び「無菌医薬品包装の漏れ試験法 〈G7-5-180〉」が新たに収載され、一次包装、二次包装を含めた包装完全性の評価手法が示されるようになった（詳細は『8. 無菌医薬品の包装完全性の評価と漏れ試験法』に記載）。

7. プラスチック製医薬品容器試験法

日局収載のプラスチック製医薬品容器試験法は、点眼剤や注射剤を含むプラスチック製医薬品容器の設計及び品質評価に用いることができる。特に点眼剤と注射剤は、不溶性異物検査への適合性や無菌性の担保などの特有な製剤特性に応じて個別に試験法及び規格が定められている。

本解説書においては、点眼剤におけるプラスチック製医薬品容器の品質試験法をメインで紹介し、点眼剤と注射剤の試験法及び規格を比較することとした。

7.1. 点眼剤一次包装の品質試験法（薬発 336 号試験法）

点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法は、昭和 48 年 9 月 26 日薬発第 958 号厚生省薬務課通知により定められていたが、日局の第 13 改正時に「プラスチック製医薬品容器試験法」及び「プラスチック製薬品容器」が示されたことを受け、平成 8 年 3 月 28 日に改正された試験法である（通称『薬発 336 号試験』と呼ばれる）。本試験法、[『点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法』](#)は、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート、ポリアリレート）、ポリカーボネート、ポリエチレン又はポリプロピレンを材質とする点眼剤容器に適用可能であり、これら以外の材質の容器、添加剤を変更するなどの場合には、日局の参考情報「プラスチック製医薬品容器」に準拠し、試験項目等を規定する必要があるとされている。

7.1.1. 点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法

点眼剤用プラスチック製容器は、点眼剤に使用するプラスチック製容器をいう。容器は内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えず、また、微生物を透過しないものであり、以下の規格に適合する。

(1) 透明性及び外観

容器は、日局製剤総則点眼剤の不溶性異物試験を行うのに差し支えない透明性があり、使用上差し支えを生じるようなすじ、きず、泡又はその他の欠点のないものである。

(2) 水蒸気透過性

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」5. 水蒸気試験第一法に従って試験したとき、その減量は 0.20%以下である。

ただし、減量が 0.20%を超えるものであっても、製品について容器を防湿膜で被包する場合は、その状態のものについて同様の試験を行ったとき、その減量が 0.20%以下であればよい。

【試験方法】

容器に表示された内容量の水を入れ、密封した後、その質量を精密に量る。次に相対湿度 $65 \pm 5\%$ 、温度 $2 \pm 2^\circ\text{C}$ で 14 日間放置した後、再び質量を精密に量り、その減量を算出する。

(3) 強熱残分

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」1. 灰化試験 1.1. 強熱残分に従って試験したとき、その残分は0.10%以下である。

【試験方法】

- ・ るつぼを $600^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$ で 30 分間強熱して、放冷する。
- ・ るつぼに容器の切片約 5 g を精密に量り、少量の硫酸（通常 1 mL）を加えて湿潤させ、徐々に加熱し、試料を炭化させる。
- ・ 放冷した後、少量の硫酸（通常 1 mL）を加えて、徐々に加熱し、 $600^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$ で強熱して残留物を灰化する。
- ・ デシケーターで放冷後、質量を測定する。
- ・ 残分の量が限度値を超える場合は、上記と同様な操作を繰り返し、前後の秤量誤差が 0.5 mg 以下になるか、残分の量が限度値以下になったときに試験を終了する。

(4) 重金属

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」1. 灰化試験 1.2. 重金属に従って試験したとき、検液の色は比較液より濃くない（20 mL 以下）。ただし、容器切片採取量は 1.0 g とする。

【試験方法】

- ・ 容器の切片 1.0 g を石英製又は磁性のるつぼにとり、弱く加熱して炭化する。
- ・ 冷後、硝酸 2 mL 及び硫酸 5 滴を加え、 $500 \sim 600^{\circ}\text{C}$ まで加熱し灰化する。
- ・ 冷後、塩酸 2 mL を加え、蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、熱湯 10 mL を加えて 2 分間加温する。
- ・ 次にフェノールフタレイン試液 1 滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴下し、希酢酸 2 mL を加え、必要ならばろ過し、水 10 mL で洗い、ろ液及び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて 50 mL とし、検液とする。
- ・ 比較液は硝酸 2 mL、硫酸 5 滴及び塩酸 2 mL を水浴上で蒸発し、更に砂浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸 3 滴で潤し、以下検液の調製法と同様に操作し、規定量の鉛標準液及び水を加えて 50 mL とする。
- ・ 検液及び比較液に硫化ナトリウム試液 1 滴ずつを加えて混和し、5 分間放置した後、両管を白色の背景を用い、上方又は側方から観察して液の色を比較する。

(5) 溶出物

水で洗浄した後、室温で乾燥した容器に表示された内容量の水を入れ適当な栓で密栓し、 70°C で 24 時間加温した後、室温になるまで放置し、この内容を試験液とする。別に、水を空試験液とする。また、抽出に用いた水の量と容器の内面の面積比を記録する。

ユニットドーズ容器の場合には、容器のできるだけ湾曲が少なく、厚さの均一な部分を

とって切断し、厚みが 0.5 mm 以下のときは、表裏の表面積の合計が約 600 cm²になるように、また、厚みが 0.5 mm を超えるときは、約 300 cm²になるように切断片を集め、更にこれらを、長さ約 3 cm、幅約 0.3 cm の大きさに細断し、水で洗った後、室温で乾燥する。これを内容約 200 mL の硬質ガラス製容器に入れ、水 100 mL を正確に加え、適当に密栓した後、70℃で 24 時間加熱した後、室温になるまで放置し、この内容を試験液とする。別に、水につき、同様の方法で操作し空試験液を調製する。

ただし、加熱殺菌して製するものにあつては、121℃で 1 時間加熱して試験液及び空試験液を調製する。

試験液及び空試験液につき、次の試験を行う。なお、試験に用いる水は日局「精製水」とする。

① 性状試験

液は無色澄明である。

② 泡立ち

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2. 溶出試験 (I) 泡立ちに従って試験したとき、生じた泡は 2 分以内にほとんど消失する。

【試験方法】

・試験液 5 mL を内径約 15 mm、長さ約 200 mm の共栓試験管に入れ、3 分間激しく振り混ぜ、生じた泡がほとんど消失するまでの時間を測定する。

③ pH

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2. 溶出試験 (II) pH に従って試験したとき、試験液と空試験液の差は 1.5 以下である。

【試験方法】

試験液及び空試験液 20 mL ずつをとり、これに塩化カリウム 1.0 g を水に溶かして 1000 mL とした液 1.0 mL ずつを加え、両液の pH を測定し、その差を算出する。

④ 過マンガン酸カリウム還元性物質

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2. 溶出試験 (III) 過マンガン酸カリウム還元物質に従って試験したとき、0.002 mol/L 過マンガン酸カリウムの消費量の差は 1.0 mL 以下である。

【試験方法】

- ・試験液 20.0 mL を共栓三角フラスコにとり、0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液 20.0 mL 及び希硫酸 1 mL を加え、3 分間煮沸する。
- ・冷後、これにヨウ化カリウム 0.10 g を加えて密栓し、振り混ぜて 10 分間放置した後、指示薬としてデンプン試液 5 滴を加え、0.01 mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する。
- ・別に空試験液 20.0 mL を用い、同様に操作する。
- ・試験液及び空試験液の 0.002 mol/L 過マンガン酸カリウム液消費量の差を算出す

る。

⑤ 紫外吸収スペクトル

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2. 溶出試験（IV）紫外吸収スペクトルに従って試験したとき、波長 220 nm 以上 240 nm 未満における吸光度は 0.30 以下である。

【試験方法】

試験液につき、空試験液を対象とし、紫外可視吸光度測定法< 2. 24 >により試験を行い、波長 220 nm ~ 240 nm の区間での最大吸光度を記録する。

⑥ 蒸発残留物

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2. 溶出試験（V）蒸発残留物に従って試験したとき、その量は 1.0 mg 以下である。

【試験方法】

試験液 20 mL を水浴上で蒸発乾固し、残留物を 105°C で 1 時間乾燥し、その質量を量る。

(6) 細胞毒性

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」7. 細胞毒性に従って試験したとき、IC₅₀ (%) は 90% 以上である。その他の標準試験方法を用いたときは、結果は陰性である。

【試験方法】

- ・材料が均一な場合は試料容器を 2×15 mm 角程度に細切りし、多層材料の場合は、片面の面積が 2.5 cm² の試料容器から切り出し、既定の方法で滅菌して試験試料とする。
- ・試験試料の片面 2.5 cm² に対して 1 mL 又は 1 g に対して 10 mL の培地を加えて炭酸ガス培養器にて 24 時間静置して抽出後、滅菌済みの容器に移し、これを 100% 試験溶液とする。更にこれを新鮮な培地で 2 倍ずつ希釈し、それぞれ 50%、25%、12.5%、6.25%、3.13% などの試験溶液とする。
- ・既定の方法で調製した細胞浮遊液（100 個/mL）を培養プレートに 0.5 mL ずつ分注し、培養器中で静置して細胞を底面に接着させる。
- ・プレートの各穴の培地を捨て、各種濃度の試料溶液と培地 0.5 mL をそれぞれ 4 穴ずつ、別々の穴に加えて、所定の期間（L929 では 7~9 日、V79 では 6~7 日）培養する。
- ・培養終了後、希ホルムアルデヒド試液を加えて約 30 分放置し、細胞を固定する。
- ・希ホルムアルデヒド試液を捨てて希ギムザ試液を加え、コロニーが染色されたことを確認後、希ギムザ試液を捨てて各穴のコロニー数を数える。
- ・各濃度の試験溶液でのコロニー数を平均し、それを培地のみの時のコロニー数の平均値で除して、当該試験試液濃度 (%) のコロニー形成率 (%) を算出する。片対数グラフの対数軸に試料溶液濃度、実数軸にコロニー形成率をとって増殖阻害曲線を作

図しコロニー形成率が 50%となる試料溶液濃度 (IC₅₀) を読み取る。

7.2. 点眼剤と注射剤における容器関連品質試験法の違い

点眼剤と注射剤における容器関連品質規格を表 7-1に比較した。

表 7-1 点眼剤と注射剤における容器関連品質試験法の違い

(青字 : 同じ部分, 赤字 : 異なる部分)

	点眼剤用プラスチック 容器の規格及び試験法 (薬発 336 号試験)	ポリエチレン製又はポ リプロピレン製水溶性 注射剤容器	ポリ塩化ビニル製水溶 性注射剤容器
対象となる容器材質	PET, PAR, PC, PE, PP	PE, PP	PVC
(1) 透明性	不溶性異物試験を行う のに差し支えない透過 性がある	透過率は 55%以上	透過率は 55%以上
(1) 外観	使用上差し支えを生じ るようなすじ, きず, 泡 又はその他欠点のない	使用上差し支えを生じ るようなすじ, 傷, 泡, 又はその他の欠点のない	使用上差し支えを生じ るようなすじ, 傷, 泡, 又はその他の欠点のない
(2) 水蒸気透過性	減量が 0.20%以下	減量が 0.20%以下	減量が 0.20%以下
(3) 強熱残分	0.10%以下	0.1%以下	0.1%以下
(4) 重金属	検液の色は比較液より 濃くない	検液の色は比較液より 濃くない	検液の色は比較液より 濃くない
(5) 鉛	(設定されていない)	試料溶液の吸光度は標 準溶液の吸光度以下	試料溶液の吸光度は標 準溶液の吸光度以下
(6) カドミウム	(設定されていない)	試料溶液の吸光度は標 準溶液の吸光度以下	試料溶液の吸光度は標 準溶液の吸光度以下
(7) スズ	(設定されていない)	(設定されていない)	試料溶液の吸光度は標 準溶液の吸光度より大 きくない

表 7-1 点眼剤と注射剤における容器関連品質試験法の違い (続き)

(青字 : 同じ部分, 赤字 : 異なる部分)

	点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法 (薬発 336 号試験)	ポリエチレン製又はポリプロピレン製水溶性注射剤容器	ポリ塩化ビニル製水溶性注射剤容器
(8) 溶出物			
① 性状試験	無色澄明	(設定されていない)	(設定されていない)
② 泡立ち	生じた泡は 2 分以内にほとんど消失する	生じた泡は 3 分以内にほとんど消失する	生じた泡は 3 分以内にほとんど消失する
③ pH	試験液と空試験液の差は 1.5 以下	試験液と空試験液の差は 1.5 以下	試験液と空試験液の差は 1.5 以下
④ 過マンガン酸カリウム還元性物質	過マンガン酸カリウムの消費量の差は 1.0 mL 以下	過マンガン酸カリウムの消費量の差は 1.0 mL 以下	過マンガン酸カリウムの消費量の差は 1.0 mL 以下
⑤ 紫外吸収スペクトル	波長 220 nm 以上 240 nm 未満の吸光度は 0.30 以下	波長 220 nm 以上 241 nm 未満における吸光度は 0.08 以下, 波長 241 nm 以上 350 nm 以下における吸光度は 0.05 以下	波長 220 nm 以上 241 nm 未満における吸光度は 0.08 以下, 波長 241 nm 以上 350 nm 以下における吸光度は 0.05 以下
⑥ 蒸発残留物	1.0 mg 以下	1.0 mg 以下	1.0 mg 以下
(9) 微粒子試験	(設定されていない)	(設定されていない)	微粒子の数は, 試験液 1.0 mL につき, 5 ~ 10 μ m 100 個以下, 10 ~ 25 μ m 10 個以下及び 25 μ m 以上 1 個以下
(10) 滲れ試験	(設定されていない)	(設定されていない)	漏れはない
(11) 細胞毒性	IC ₅₀ (%) は 90% 以上, その他の標準試験法を用いた場合は, 結果が陰性	IC ₅₀ (%) は 90% 以上, その他の標準試験法を用いた場合は, 結果が陰性	IC ₅₀ (%) は 90% 以上, その他の標準試験法を用いた場合は, 結果が陰性

【解説】

- ✓ 複数回の使用や 1 ヶ月程度の継続使用が想定される点眼剤においては、有効成分の光安定性の向上や OTC 医薬品における製品コンセプトへの適合の目的等で有色容器が用いられることがあるため、透明性の規格についてはある程度のアローワンスを持たせたものになっている。
- ✓ 強熱残分試験は、重金属試験で鉛として比色されない無機物を検査するものである。プラスチック樹脂の配合成分及び製造工程での万が一の混入を想定しているが、容器材料の形成工程を経ることでの混入及び試験結果の変動要素はないと考えられる。
点眼剤のキャップについては、医療過誤防止や製品コンセプトへの適合を目的に酸化チタン等の顔料を含む場合が多く、顔料成分として安全性が確認された成分を使用しているが無機成分が多く含んでいるために、本試験に不適合となる場合がある。
- ✓ 溶出物試験における泡立ちの原因となる成分は、主として滑剤として容器に配合される金属セッケンである。
- ✓ 紫外線吸収スペクトルの試験項目においては、検出対象を紫外線吸収剤、酸化防止剤及び可塑剤としている。点眼剤においては、上記の理由により特に紫外線吸収剤を配合可能な範囲内で容器に配合する場合がある。
- ✓ プラスチック製容器を医薬品に用いた場合、モノマー、ポリマー、ポリマー分解物、熱重合劣化物、各種添加物などの内容薬品中への溶出、移行が考えられ、溶出物などの安全性を評価する目的で生物学的試験が行われる。医薬品は投与期間や投与を受ける患者の状態などが一定ではないため、材料のみで行う生物学的試験で容器の安全性すべてを網羅することはできない。そこで、医薬品開発者は、医薬品の安全性試験を加味した成分の変質、容器からの溶出、薬剤の吸着性等について十分な検討を行う必要がある。そのため新規材料を用いたプラスチック製容器に収納を計画し、試験を実施する場合は、長期安定性試験を念頭に置くべきである。
- ✓ 新規プラスチック材料を医薬品容器に使用するときは、参考情報「プラスチック製医薬品容器」、試験の選択、急性毒性試験、細胞毒性試験、溶血性試験、感作性試験より定められた試験法を選択、実施して容器の毒性評価を行う。これら各種試験法の中で、細胞毒性試験の感度が最も高いとの報告がある。

8. 無菌医薬品の包装完全性の評価と漏れ試験法

8.1. まえがき

無菌医薬品の包装完全性は、無菌製剤の包装が製剤品質を維持するのに必要な微生物の侵入及び物質の出入りを防止する能力である。製剤の保護の観点から、品質に影響を及ぼす微生物、反応性ガス及び他の物質からのバリア機能を有することが求められる無菌医薬品の一次包装又は場合によって二次包装について、包装完全性を評価するために用いられる。不適切な設計によって、又は製剤の製造工程若しくは有効期間までの保存中における何らかの異常によって生じた予期しない漏れにより、この包装の目的としているバリア性を保てず、その結果、製剤の無菌性を始めとした品質を維持できない場合、それは包装欠陥となる。包装完全性試験の適用は、製剤の開発から始まり、上市後の製品安定性プログラムを通して、その製品ライフサイクル中、継続するものである。

8.2. 包装完全性と試験

8.2.1. 包装完全性の考え方

無菌医薬品の包装完全性は、製品の品質を使用時まで保証するために必要である。無菌医薬品の一次包装は、外部からの微生物の侵入がないことを保証する必要がある。加えて、水蒸気や酸素などのガスが一次包装内外を移動することにより製剤品質に影響を及ぼす場合、一次包装でガスの移動量を管理するか、又は二次包装も含めた複数の包材の組み合わせにより、品質を維持する必要がある。

この際、ほとんどの包装は、その種類によりガスの漏れと透過が存在することに留意する必要がある。多くの場合、適格な包装に対して漏れと透過とを区別することは困難である。そのため、完全な包装とは、個々の製剤包装の最大許容漏れ限度に適合することで微生物の侵入を防ぐと共に、ガス／その他の物質の侵入／移動による製剤の品質不良を防ぐものであり、その製剤が物理化学的及び微生物学的な規格に適合することをデータで結び付けて保証するべきものである。包装完全性試験には、物理化学的手法にてリークを見つける方法（漏れ試験）、包装のシール部分の適格性を確認することで、漏れが発生しないことを保証する方法（シール試験）、及び微生物学的手法にて微生物に対するバリア性を確認する方法（微生物チャレンジ試験）がある。無菌医薬品の包装完全性は、これらのいずれか又は複数の試験によって、保証される。

定量的漏れ試験の適用に当たっては、個々の製剤の包装が持つ特性に合わせた最適化が必要である。また設定する試験法の検出限界、正確性及び精度を把握しておくことが求められる。

8.2.1.1. 漏れ試験

物理化学的手法により、漏れの生じるその孔若しくは経路を定性的に検出又は定量的に測定することによって、その包装の完全性を維持する能力を保証する試験である。漏れ試験は定性的漏れ試験及び定量的漏れ試験からなる。

定性的漏れ試験の結果は不確実性を伴っており、信頼できる結果を得るためには、大きなサンプルサイズと厳しい試験条件管理を必要とする。定性的漏れ試験法は、有用なリークの検出手段であるが、決定的な包装完全性の検証として適していない。

一方で、リーク箇所を正確に位置づけするためには有効な試験である。定量的漏れ試験は、漏れに伴って生じる物理化学的な変化を定量的に評価する試験であり、最大許容漏れ限度を設定し管理するための客観的なデータが得られるものである。主な定性的及び定量的漏れ試験法の例を下記に挙げる。目的によりその他の方法も用いられる。

(1) 定性的漏れ試験法

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ができる。

例) 液没試験法、液体漏れ試験法、トレーサ液体試験法、スニッフ法

(2) 定量的漏れ試験法

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、試験時間など)及び環境条件(気温、湿度、気圧など)の影響を受けるため、その特性を十分考慮して使用する必要がある。

例) 密封チャンバー法、真空度低下法、加圧積分法、真空チャンバー法、浸漬法、高電圧リーク試験法

8.2.1.2. シール試験

容器シール又は嵌合に関するパラメーターが妥当であることを確認し、包装の完全性を維持する能力を間接的に保証するための試験である。根拠に基づいて設定したシール試験の実施は、閉塞に必要な特性を継続的に把握し、包装完全性を保証するために有用である。

8.2.1.3. 微生物チャレンジ試験

生きた微生物又は微生物胞子を用いて包装の完全性を定性的に評価する微生物学的試験である。微生物チャレンジ試験は、微生物侵入阻止の直接証拠を求める場合に有用である。試験で評価される微生物侵入には、微生物の増殖又は運動による経路の通過と、液体を介する微生物の受動的輸送が含まれる。微生物学的試験の実施は、微生物侵入阻止の証拠となり得る適切な物理化学的漏れ試験法が確立されていない、又は最大許容漏れ限度が微生物の侵入の可否に依存している場合に効果的である。

推奨される一般的な実施事項は以下のとおりである。試験には適切に維持管理された微生物株を用いる。科学的に妥当な他の方法も用いることができる。対象となる製剤の一次包装内に無菌的に液体培地を入れ、その製剤を1 mL 当たり 10^5 CFU 以上の適切な菌液に30分以上浸漬する。この製剤を培養し、培地の混濁の有無を確認する。

8.3. 製剤の開発と製造における包装完全性とその試験

無菌医薬品の包装完全性を確保するには、製品ライフサイクルのステージに応じた試験法の選択が重要となる。

8.3.1. 包装の設計

製剤の開発段階における包装設計では、微生物の侵入による無菌性の破綻に加えて、一次包装を通過する各種のガスが品質に及ぼす影響を評価し、その知見に基づいて最大許容漏れ限度を設定することが求められる。評価に当たっては、製品の品質に影響を与える漏れを検出できることが検証された定量的漏れ試験法を用いることが望ましい。評価に用いるサンプルは、設計におけるワーストケースを想定し作製すること。

微生物以外の影響が無視できるものであれば、管理すべき許容漏れ限度は微生物侵入リスクを考慮し設定されることになる。これは微生物チャレンジ試験によって検証するか、又は漏れ試験により論理的に微生物の侵入なきことを証明することにより、設定が可能である。一方で製剤品質の維持にヘッドスペース内の酸素濃度を低値に維持する必要がある場合など、微生物侵入の防止だけでなく物質の通過を管理できる許容漏れ限度の設定が必要な場合、定性的な微生物チャレンジ試験の検証のみでは不十分となる。その他の定性的試験も目的に応じた情報を得るために有意義である。

8.3.2. 製剤の製造

内容物を充填した製剤の製造において包装完全性試験は、不完全な包装の医薬品の出荷を防止するために重要である。試験は開発段階での包装の設計及び初期の工程バリデーションで認められた包装欠陥に基づいて、漏れ試験及びシール試験と共に、補助的な情報を得るための製造中の目視検査の適切な組合せにより設定される。製剤の製造工程において包装完全性評価に用いられる漏れ試験の例には、液没試験法、液体漏れ試験法、トレーサ液体試験法、密封チャンバー法、真空度低下法、高電圧リーク試験法、ヘッドスペースガス・レーザー分析法が含まれる。工程中に製造ロットの一部をサンプルとして用いる抜き取り試験は、工程がバリデートされている状態に維持できていることを通して、ロットの包装完全性を確認する手段となる。抜き取りの頻度とサンプル数は、工程バリデーション段階で得られた統計的工程管理結果及び製造開始後の製品品質の傾向分析に基づいて、必要な検体数を設定し、その妥当性を示すことが求められる。これに対し製造ロット全数の非破壊漏れ試験は、包装完全性の連続的かつ全数の保証となる。

シール試験の結果と包装完全性との関連性があらかじめ検証されている場合は、シール試験の実施により包装完全性を間接的に保証することができる。口部を熔閉又は熔着して封じるガラス製又はプラスチック製アンプルには、通例、全数非破壊漏れ試験が実施される。

工程バリデーションにおける包装完全性試験の主目的は、設定された操作パラメーター内で問題なく運転した工程で高品質の製剤包装を得ると共に、重大な包装欠陥の発生率を十分に低くすることである。工程内及び最終製品の包装完全性試験は、実施した場合でも、完全な包装設計を補完するものであり、初期の設計時の確認に代わるものではない。

8.3.3. 安定性試験及び安定性モニタリングでの包装完全性の評価

医薬品の保存中における新たな漏れの発生リスクを評価するため、製剤の開発段階で、安定性試験の一部として包装完全性を評価する必要がある。上市後の安定性モニタリングにおいても、包装完全性を評価することが望ましい。試験はその機構と非汚染を保証する論拠を理解した上で、最大許容漏れ限度に可能な限り近接した検出能力をもつ方法を用いることが推奨される。

安定性試験における包装完全性試験に必要な試料の量は過去の開発及びバリデーション試験を考慮し、その試験目的を達成できる量とする。非破壊試験である場合は製剤の安定性を試験するサンプルについて、試験前に包装完全性を点検できる。物理化学的漏れ試験法又は微生物の侵入可否を適切に評価できる試験で、一定の水準が確保されている場合には、安定性試験における無菌試験を代替することができる。反対に、品質に対する微生物以外の影響が無視できる製剤では、微生物侵入の可能性を考慮することにより、無菌試験の実施をもって安定性モニタリングにおける製剤の包装完全性評価に代えることができる。

8.4. 試験法の選択基準

個々の漏れ試験又はシール試験の方法は、全ての製剤の包装に適用できるものではない。製剤包装によっては、製品のライフサイクル中に、複数の試験法が必要となることがある。そのため包装完全性の保証には適切な試験法の選択やパラメーターの設定と、選択した試験法がその製剤に適用できるかの検証が必要である。試験法の選択に関して、下記の製剤特性が考慮される。

包装の内容物：物理状態（液体、固体）。液体の電気伝導度。ヘッドスペースの気体の有無とその種類。試験材料／試験条件との適合性。

包装の構造と物理化学的特性：包装の硬度。可動性の有無。重合体に添加する揮発性物質の影響。材質の電気伝導度及び静電容量。漏れではない通過するガス量。

包装と内容物への影響（破壊試験と非破壊試験）：例えば、アンプルなどの全数検査を必要とする包装完全性試験は、包装と内容物に対して品質影響を与えない非破壊試験でなくてはならない。

8.5. 試験方法の設定と検証

漏れ試験又はシール試験の適用対象となる個々の製剤包装系に対して高感度かつ正確で頑健な、再現性の高い漏れの検出を保証するために、試験条件の最適化が必要となる。試験方法の設計と検証には、包装栓システムの設計、構成する物質、予測される漏れの性質、及び製剤内容物が試験結果に及ぼす影響を適切に考慮して、陽性対照（意図的又は既知の漏れを有した包装）及び陰性対照（既知の漏れを有しない包装）が用いられる。定量的な評価には包装を構成する物質の種類や構造を考慮し、一定の径を持つ開口部を作る必要がある。