



- A : ケルダールフラスコ
 B : 水蒸気発生器で、硫酸 2～3 滴を加えた水を入れ、突沸を避けるために沸騰石を入れる。
 C : しぶき止め
 D : 給水用漏斗
 E : 蒸気管
 F : アルカリ溶液注入用漏斗
 G : ピンチコック付きゴム管
 H : 小孔 (径は管の内径にほぼ等しい)
 J : 冷却器 (下端は斜めに切つてある。)
 K : 受器

図 36-1

操作法

別に規定するもののほか、次の方法による。窒素 (N : 14.01) 2～3 mg に対応する量の試料を精密に量るか、又はピペットで正確に量り、ケルダールフラスコ A に入れ、これに硫酸カリウム 10 g 及び硫酸銅 (II) 五水和物 1 g の混合物を粉末とし、その 1 g を加え、フラスコの首に付着した試料を少量の水で洗い込み、更にフラスコの内壁に沿って硫酸 7 mL を加える。

次に、フラスコを振り動かしながら、過酸化水素 (30) 1 mL を少量ずつ内壁に沿って注意して加える。フラスコを徐々に加熱し、更にフラスコの首で硫酸が液化する程度に加熱する。液が青色澄明をへて鮮やかな緑色澄明となり、フラスコの内壁に炭化物を認めなくなったとき、加熱をやめる。必要ならば冷却した後、過酸化水素 (30) 少量を追加し、再び加熱する。冷後、水 20 mL を注意しながら加えて冷却する。

次に、フラスコを、あらかじめ水蒸気を通じて洗った蒸留装置に連結する。受器 K にはホウ酸溶液 (1 → 25) 15 mL 及びプロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 3 滴を入れ、適量の水を加え、冷却器 J の下端をこの液に浸す。漏斗 F か

ら水酸化ナトリウム溶液 (2 → 5) 30 mL を加え、注意して水 10 mL で洗い込み、直ちにピンチコック付きゴム管 G のピンチコックを閉じ、水蒸気を通じて留液 80～100 mL を得るまで蒸留する。冷却器 J の下端を液面から離し、少量の水でその部分を洗い込み、0.005 mol/L 硫酸で滴定する。ただし、滴定の終点は液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。

同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.005 \text{ mol/L 硫酸 } 1 \text{ mL} = 0.14007 \text{ mg N}$$

37. 注射剤の不溶性異物検査法

注射剤の不溶性異物検査法は、注射剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法である。

第1法 溶液である注射剤及び用時溶解して用いる注射剤の溶剤はこの方法による。

容器の外部を清浄にし、白色光源の直下、約 1000 ルクスの明るさの位置で、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てはならない。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っては、上部及び下部に白色光源を用いて 8000～10000 ルクスの明るさの位置で、肉眼で観察するものとする。

第2法 用時溶解して用いる注射剤はこの方法による。

容器の外部を清浄にし、異物が混入しないようじゅうぶんに注意して添付の溶剤又は注射用水を用いて溶解し、白色光源の直下、約 1000 ルクスの明るさの位置で、肉眼で観察するとき、澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない。

38. 注射剤の不溶性微粒子試験法

注射剤の不溶性微粒子試験法は、注射剤中の不溶性微粒子の大きさ及び数を試験する方法である。第1法で試験ができない場合 (試験溶液として 25 mL の調製が不可能、あるいはたん白質製剤などで第1法では規格値を越える場合) には第2法を用いて試験する。ただし、本試験法は乳剤性注射剤及び懸濁性注射剤には適用しない。

第1法 光遮へい型自動微粒子測定装置による方法

光遮へい型自動微粒子測定装置の標準化装置

装置は光遮へい型センサーとこれに適合する試料供給装置で構成される。センサーには、タングステンランプ、LED、レーザー等の光源を用いたものがあり、それぞれ光の波長が異なるので感受性が異なる。また、粒子検出部機構の違いによりセンサーの最大定格粒子濃度も異なる。

試料供給装置にも、加圧式あるいは吸引式など機種により異なるので光遮へい型自動微粒子測定装置の標準化は装置の性能の判断基準とする。

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。

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。

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 チャンネルを用いて、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子径の ±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。

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。

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。

試料容量

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。

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。

センサー

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。

粒径分解能

1. 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
2. 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
3. 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のいずれかの方法を用いて測定し、試験粒子径と総計数の 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。

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。

閾値精度

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 ±5 % 以内であること。

試薬

自動微粒子試験用精製水：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 中 10 μm 以上 5 個以下、25 μm 以上 2 個以下の精製水を用いる。

操作法

操作は、塵埃の少ない清浄な設備内又は装置内で、微粒子汚染をできるだけ避けるよう注意して行う。

水性注射剤 (1 ユニット 25 mL 未満)

適当な数のユニットの注射液を開封し、清浄な容器にまとめて入れ、25 mL 以上の試験溶液を調製する。注射容量が少なく試験溶液を 25 mL とすることが困難な場合は、適当なユニット数を用い、適当な希釈用溶液を用いて試験溶液を調製する。超音波を用いて 30 秒間処理するか、又は、適当な時間放置して脱気する。

試験溶液を気泡発生及び異物汚染を避けて、機械的に又は手で穏やかにかき混ぜ、溶液中の粒子を均一にする。5 mL 以上の容量の試験液を 3 回以上計測する。初めの測定値を除いて平均粒子数を求め、試験液 1 mL 中の粒子数を求める。

水性注射剤 (1 ユニット 25 mL 以上)

1 ユニットの注射液を 20 回上下に転倒し混和する。超音波を用いて処理するか、又は放置して脱気する。容器を開封し、機械的に又は手で緩やかにかき混ぜ、直接試験液導入管に設置する。又は、試験液を清浄な容器に移し、試験液とする。5 mL 以上の容量の試験液を 3 回以上計測する。初めの測定値を除いて平均粒子数を求め、試験液 1 mL 中の粒子数を求める。

粉末及び凍結乾燥注射剤

容器の栓を異物汚染を避けて開封する。自動微粒子試験用水又は自動微粒子試験用水が不適当な場合には微粒子汚染のない適当な希釈用溶液を適量 (ラベルに記載の溶解量) 加える。機械的又は手で緩やかにかき混ぜる。溶液は水性注射剤の方法に従って試験する。

溶解液付き粉末注射剤

ラベルに記載された方法で溶解し、溶液は、水性注射剤の方法に従って試験する。

第 2 法 顕微鏡による方法

装置

測定装置には、顕微鏡、不溶性微粒子捕集用ろ過器及び測定用メンブランフィルターを用いる。

顕微鏡：顕微鏡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。

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 あるいは直径 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。

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 あるいは直径 13 mm、孔径 0.45 又は 0.5 μm、一辺約 3 mm の格子付きで、あらかじめ試験するとき、フィルター上の 10 μm 以上の不溶性微粒子は 5 個以下で、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精製水を用いて洗浄する。

試薬

微粒子試験用精製水：100 mL につき 10 μm 以上の不溶性

微粒子が 10 個以下の精製水で、用時、孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターを用い、ろ過して製する。

操作法

大容量注射剤

操作は、塵埃の少ない清浄な設備内又は装置内で注意して行う。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精製水で洗浄した後、微粒子試験用精製水 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、ふたをずらして 50 °C 以下でじゅうぶん乾燥する。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 10 μm 以上の微粒子数を測定し、その個数が 20 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。

次に別の測定用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精製水数 mL で潤す。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、注意して開封し、穏やかに振り混ぜ、容器の開封部を洗浄するように試料約 50 mL を流し出す。直ちに残りの試料 40 mL をあらかじめ微粒子試験用精製水でよく洗浄したメスシリンダーに量り、フィルターホルダーの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に穏やかに吸引する。粘稠な試料は、あらかじめ微粒子試験用精製水あるい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量が少量になったとき、微粒子試験用精製水 30 mL でフィルターホルダーの内壁を洗うようにして加える。更に 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、ふたをずらして 50 °C 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 10 μm 及び 25 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。

小容量注射剤

操作は大容量注射剤に準じて行う。ただし、メンブランフィルターは直径 13 mm で、微粒子捕集口径 4 mm のフィルターホルダーを用いる。

水性注射剤

水性注射剤の容器の外部を清浄にし、数回倒立するように穏やかに振り混ぜたのち、注意して開封し、微粒子汚染のないプラスチック製注射筒等で試料全量を吸い取り、フィルターの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に穏やかに吸引する。粘稠な試料は、あらかじめ微粒子用精製水あるい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量が少量になったとき、微粒子試験用精製水あるいは希釈用溶液 30 mL でフィルターホルダーの内壁を洗うようにして加える。更に、30 mL ずつで 3 回繰り返す。ただし、希釈用溶液を用いた場合は、更に、微粒子試験用精製水を用いて洗う。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、前記の大容量注射剤の操作に準じて行う。

粉末及び凍結乾燥注射剤、及び、溶解液付き粉末注射剤

自動微粒子測定用試料の調製に準じて試料溶液を調製し、上記の水性注射剤に準じて行う。

39. 注射剤用ガラス容器試験法

注射剤用ガラス容器は、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ないもので、完全に融封できるか、又は他の適当な方法によって微生物が侵入しないようにし、内容医薬品を保護できるものであり、次の規格に適合する。ただし、表面処理を施した輸液用容器は、アルカリ溶出試験第 1 法の融封できない容器の規定に適合した材質を用いて製する。

(1) 容器は無色又は淡褐色透明で、製剤総則注射剤 (12) の試験に支障をきたす気泡があってはならない。

(2) 分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓を用いて密封する。栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用しないもので、注射針を挿入したとき、栓の破片を混入することなく、また、注射針を抜きとったとき、直ちに外部からの汚染を防ぎうるものである。

輸液用を目的とする容器は、輸液用ゴム栓試験法の規定に適合した栓を用いて密封する。

(3) アルカリ溶出試験 試験法は容器の形状及び内容医薬品の用途によって、次の 2 方法に分ける。

(i) 第 1 法 融封できる容器又は内容 100 mL 以上の輸液用容器以外の融封できない容器はこの方法による。

容器の内外をよく水で洗い、乾燥し、必要ならば粗く砕いた後、その 30 ~ 40 g をとる、これを鉄製乳鉢に入れて、粉碎し、12 号 (1400 μm) ふるいを通らないものは再び元の乳鉢に移し、同様の操作を、試料量の $\frac{2}{3}$ が 12 号 (1400 μm) ふるいを通るまで繰り返す。次に 12 号 (1400 μm) ふるいを通った碎末を合わせ、18 号 (850 μm) 及び 50 号 (300 μm) ふるいを用い、5 分間水平に揺り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、18 号 (850 μm) ふるいを通り、50 号 (300 μm) ふるいを通らない大きさの碎末 7 g をとる。これを 50 号 (300 μm) ふるいに入れて適当な容器中で水に浸し、1 分間ゆるく振り混ぜながら洗い、更にエタノール (95) で 1 分間洗い、100 °C で 30 分間乾燥し、デシケーター (シリカゲル) で放冷する。この碎末 5.0 g を正確に量り、200 mL の硬質三角フラスコに入れ、水 50 mL を加えて弱く振り混ぜ、碎末がなるべくフラスコの底部に平均に分散するようにし、硬質小ピーカー又は硬質時計皿でふたをし、水浴中で 2 時間加熱した後、直ちに常温に冷却する。内容液は 250 mL の硬質三角フラスコに移し、残留物は水 20 mL ずつで 3 回よく洗い、洗液は 250 mL の硬質三角フラスコ中の液に合わせ、プロモクレゾールグリーン・メチルレッド試液 5 滴を加え、0.01 mol/L 硫酸で滴定する。ただし、滴定の終点は液の緑色が微灰青色を経て微灰赤紫色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.01 mol/L 硫酸の消費量は、容器の種類によって次の量