



らないようにする。また、使用直前に微粒子試験用精製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、微粒子試験用精製水の微粒子数は規定以下であるかなど、5 mL の微粒子試験用精製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  $\mu\text{m}$  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、微粒子試験用精製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。

#### 操 作 法

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。容器開口部の外表面を微粒子試験用精製水で洗浄し、内部が汚染されないよう注意して栓を開ける。容器は 2 分間放置するか、超音波照射して、内部溶液の気泡を除く。

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、微粒子試験用精製水で希釈し、25 mL としてもよい。微粒子試験用精製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。

粉末注射剤の場合、微粒子試験用精製水に溶解する。微粒子試験用精製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。

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 容器以下でよい。

5 mL 以上の試験液を 4 画分、正確に量り、10  $\mu\text{m}$  以上及び 25  $\mu\text{m}$  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製剤の平均微粒子数を計算する。

#### 判 定

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。

A：表示量が 100 mL 以上、の注射剤

1 mL 当たり 10  $\mu\text{m}$  以上のもの 25 個以下、25  $\mu\text{m}$  以上のもの 3 個以下。

B：表示量が 100 mL 未満の注射剤

容器当たり 10  $\mu\text{m}$  以上のもの 6000 個以下、25  $\mu\text{m}$  以上のもの 600 個以下。

#### 第 2 法 顕微鏡粒子計数法

##### 装 置

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。

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 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  $\mu\text{m}$  及び 25  $\mu\text{m}$  の透明及び黒色の参照円、及び 10  $\mu\text{m}$  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、直線目盛の相対誤差は $\pm 2\%$  以内である。

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器で 10

～ 20° 斜角照射ができる。

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付き又は格子付きでないもので、孔径は 1.0  $\mu\text{m}$  以下である。

#### 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、できればクリーン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。また、使用直前に微粒子試験用精製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、微粒子試験用精製水の微粒子数は規定以下であるかなど、5 mL の微粒子試験用精製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  $\mu\text{m}$  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、微粒子試験用精製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。

#### 操 作 法

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。容器開口部の外表面を微粒子試験用精製水で洗浄し、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、別の清潔な容器に移す。適当と判断できれば、微粒子試験用精製水で希釈し、25 mL としてもよい。微粒子試験用精製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。

粉末注射剤の場合、微粒子試験用精製水に溶解する。微粒子試験用精製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。

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 容器以下でよい。

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 の微粒子試験用精製水で濡らす。併合した全試験液又は 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、微粒子試験用精製水を噴射し、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。このフィルターをベトリ皿に移し、覆いをわずかに開けてフィルターを風乾する。風乾後、ベトリ皿を顕微鏡のステージ上に置き、反射光下、全フィルター上にある 10  $\mu\text{m}$  以上及び 25  $\mu\text{m}$  以上の微粒子数を計測する。フィルターの一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る。

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  $\mu\text{m}$  及び 25  $\mu\text{m}$  の参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。

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。

判定

平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

A：表示量が100 mL以上 $\blacklozenge$ の注射剤

1 mL 当たり 10  $\mu\text{m}$  以上のもの 12 個以下、25  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  以上のもの 3000 個以下、25  $\mu\text{m}$  以上のもの 300 個以下。

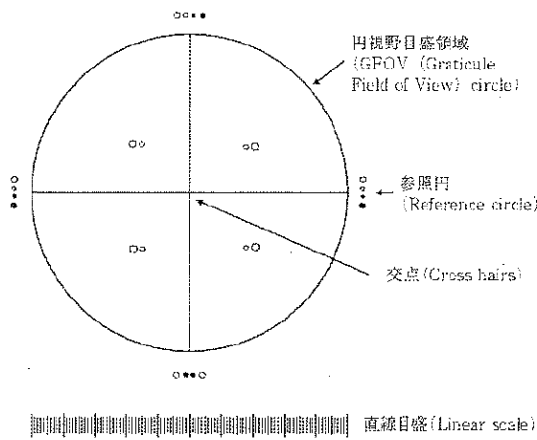


図 6.07-1 円形直径目盛り