医薬品包装の完全性評価シリーズ①

＜導入編＞

USP・薬局方の動向

ー定性的試験と定量的試験の違いー

株式会社フクダ　2021/1/18

**資料内の文章・画像等の内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

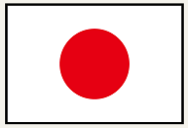
薬局方の国際調和と品質向上に向けた業界動向

薬局方の国際調和（ハーモナイゼーション）

日米欧三薬局方の国際調和

・世界標準の品質水準の構築
・試験方法や適合の基準を共通化

米国薬局方（USP）



日本薬局方（JP）

欧州薬局方（EP）

医薬品の品質水準向上

・国際調和を見据え、世界標準に通じる品質基準を作成
・最新科学を取り込み国際的に通用する医薬品の品質向上を目指す

→ **日本薬局方の改正**

この資料はすべて JP18参考情報（案）/USP<1207> を参考にまとめたものです。

米国薬局方

USP 〈1207〉　2016年8月告示

- 製品ライフサイクルにおける包装完全性試験（試験方法の選定及び妥当性確認）
- 包装完全性 漏れ試験技術
- 包装封止 品質試験技術

※USP〈1207〉には、孔の厚みの記載なし

空気の漏れ量と孔径の関係

# 行番号	空気の漏れ量 [std・cm^3/s]	孔径 [μm]
1	$< 1.4 \times 10^{-6}$	< 0.1
2	$1.4 \times 10^{-6} \sim 1.4 \times 10^{-4}$	0.1～1.0
3	$> 1.4 \times 10^{-4} \sim 3.6 \times 10^{-3}$	> 1.0～5.0
4	$> 3.6 \times 10^{-3} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	> 5.0～10.0
5	$> 1.4 \times 10^{-2} \sim 0.36$	> 10.0～50.0
6	> 0.36	> 50.0

孔径サイズ

孔径に対する漏れ量（流量）

漏れ試験法の表の番号とリンク

補足：漏れ試験の検出限界は、オリフィスサイズ（長さを無視した完全な孔）における規定された条件下（25 ℃、入口圧1atm、出口圧1torr）での孔に対する乾燥空気の流量により、適応する漏れ試験方法選定の参考となる。

米国薬局方

試験方法　USP<1207>

確率的リーク試験技術

気泡放出
微生物チャレンジ・浸漬暴露
トレーサガス検出・スニッファモード
トレーサ液体

決定論的リーク試験技術

圧力低下
質量抽出
トレーサガス検出・真空モード
真空度低下
電気誘電率及びキャパシタンス
（高電圧リーク検出）
レーザーベースのガス上部空間分析

日本薬局方

JP17 参考情報・技術情報JPTI 2016　2016年3月告示

医薬品品質確保のための包装関連規定の整備を開始

記載内容

- 医薬品包装における基本的要件と用語　参考情報
- 固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法　第一追補

日本薬局方

試験方法の分類

完全性試験

漏れ試験（リークテスト）

発泡・液体漏れ試験　圧力変化漏れ試験
ヘリウム漏れ試験　高電圧リーク試験
ヘッドスペースガス分析

その他の品質試験

外観試験　嵌合性試験など

微生物試験

無菌試験　微生物限度試験
細菌チャレンジ試験など

透過性試験

水蒸気透過性試験

バイアル瓶（ゴム栓）　プラスチック容器
PTP　ピロー包装など

気体透過性試験

酸素透過性試験
二酸化炭素透過性試験

完全性試験とは、医薬品包装の欠陥を検知・検出する試験法

医薬品包装完全性評価の現状と問題点

JP17　現状

慣例的な定性的試験

・品質管理において重要な「数値管理」が困難

例　水没試験　　気泡で確認
　　液体漏れ試験　　色で確認
　　微生物侵入試験　薬の反応で確認

・科学的妥当性・評価基準の根拠不明
（測定条件による測定結果のバラつきが不規則）

安定性試験

・安定性試験の結果が完全性評価における妥当性の根拠とされている

医薬品包装完全性評価の現状と問題点

JP17　問題点

漏れなきこと・定義の曖昧さ

・完全性評価基準として明確な規定なし
　包材：気体の透過やピンホールが確実に存在
　⇒漏れの無いものは存在しない

最大許容漏れ限度

・設定方法が不確定　考え方・手順・理論の具体性なし
・定量的漏れ試験法　明示されておらず数値化が困難

安定性試験

・包装不良品サンプルの混在　試験結果の信憑性を失う恐れ

日本薬局方

JP18 参考情報（案） 2021年4月告示（予定）

医薬品包装の完全性評価は
「最大許容漏れ限度」を設定および管理する

記載内容

- 収載案 主旨
- 無菌医薬品包装の完全性評価
- 無菌医薬品包装の漏れ試験法

日本薬局方

JP18改正の基本思想

JP改正の5本の柱

- 保健医療上重要な医薬品の全面的収載
- **最新の学問・技術の積極的導入による質的向上**
- **医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進**
- 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- JP改正過程における透明性の確保及びJPの普及

包装の完全性評価

- 「漏れ無きこと」ではなく**定量的試験による数値管理へ移行**
- 包装の漏れが**「最大許容漏れ限度」以下**であれば完全性を有する
- 製剤保護のため、**微生物侵入・ガスの出入りも管理対象へ**
- 漏れ試験法の概要を追加

**「第十八改正日本薬局方作成基本方針について」
2016年8月25日　薬事・食品衛生審議会答申より

日本薬局方と試験方法

試験方法　JP18 参考情報（案）

定性的漏れ試験法

液没試験法
液体漏れ試験法
トレーサ液体試験法（染料浸透試験法）
スニッファ法（ヘリウム漏れ試験法1）

「決定的な包装完全性の検証として適していない」
＜JP18より＞

定量的漏れ試験法

密封チャンバー法（圧力変化漏れ試験法1）
真空度低下法（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（ヘリウム漏れ試験法4）
高電圧リーク試験法（ピンホール試験法）
ヘッドスペースガス・レーザー分析法

漏れの物理化学的な変化を定量的に評価
「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

★ポイント

『最大許容漏れ限度』の設定

製品の使用期限を通して、安全性・品質に影響を及ぼさない、許容できる漏れ量の最大値

➡ 包装完全性の判定基準

JP18参考情報（案）と USP<1207>

記載内容の比較表

比較項目	定義の同一性
対象有害物質 （製剤の品質に影響）	○
漏れ試験の定義	○
透過の定義	○
定性的試験/定量的試験	◎
医薬品包装の完全性	◎
完全性試験	◎
最大許容漏れ限度 （許容漏れ量）	◎
全数検査の要求	◎
安定性試験	◎
漏れ試験の検出限界（表）	×
微生物が侵入しない孔径	×

◎：同じ　○：大体同じ　×JP18参考情報（案）に記載なし

JP18参考情報（案）
包装が製剤の損失を防ぎ、微生物の侵入や有害な気体や物質の侵入を防ぐ能力

USP<1207>
漏れ試験方法・ピンホール（孔径）ごとの漏れ量（検出限界）が表としてまとめられている
※USP<1207>には、孔の厚みの記載なし

USP<1207>
バイアル瓶に対してマイクロピペット Φ0.2～0.3 μm の孔径では微生物の侵入が発生しない

※表は、JP18参考情報（案）/USP<1207> を参考に整理し、まとめたものです。

JP18参考情報（案）と USP<1207>

共通点

- 完全性評価基準は、「最大許容漏れ限度」以下であること
- 完全性試験を安定性試験サンプルに適用することで試験の信頼性が向上する

相違点

USPにのみ記載

- 漏れ試験の検出限界を関連表により提示
- 厚みの無いピンホールによる漏れ量レンジの特定と漏れ試験法の選定

JPにのみ記載

- 漏れ試験法の記述

JP改正スケジュール

JP17 2016年3月告示

- JP17 第一追補 2017年12月告示
- JP17 第二追補 2019年5月告示

JP18 2016年8月答申・10月基本方針通知

- PMDA意見公募 2018年3・6・9・12月、2019年3・6・9月
- 原案報告 2020年7月

JP18 2021年4月告示（予定）

医薬品包装の完全性評価シリーズ②

＜導入編＞

漏れ試験法と選定基準

株式会社フクダ　2021/1/18

**資料内の文章・画像等の内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

試験法選定基準 USP<1207>より

- 漏れ試験法と紐付け　試験法の選定が容易
- 漏れ試験の検出限界 「漏れ量・孔径」について6段階に分類

※USP<1207>には、孔の厚みの記載なし

空気の漏れ量と孔径の関係

# 行番号	空気の漏れ量 [std・cm^3/s]	孔径 [μm]
1	$< 1.4 \times 10^{-6}$	< 0.1
2	$1.4 \times 10^{-6} \sim 1.4 \times 10^{-4}$	0.1～1.0
3	$> 1.4 \times 10^{-4} \sim 3.6 \times 10^{-3}$	> 1.0～5.0
4	$> 3.6 \times 10^{-3} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	> 5.0～10.0
5	$> 1.4 \times 10^{-2} \sim 0.36$	> 10.0～50.0
6	> 0.36	> 50.0

孔径サイズ

孔径に対する漏れ量（流量）

漏れ試験法の表の番号とリンク

補足：漏れ試験の検出限界は、オリフィスサイズ（長さを無視した完全な孔）における規定された条件下（25 ℃、入口圧1atm、出口圧1torr）での孔に対する乾燥空気の流量により、適応する漏れ試験方法選定の参考となる。

USP<1207> 参照

試験法の選定

※この資料はすべて資料最後に記載した「参考文献① 規格類」を参考に整理したものです。

試験法の選定

▶ Step 1　包装容器に合わせた試験法の選択

● 包装容器の種類と試験法の対応表を参考に
検査したい包装容器の試験法を選定する。

▶ Step 2　試験法と規格の関係　JP18とUSP<1207>より

● 各試験法とUSP<1207>の表をまとめた
「空気の漏れ量と孔径の関係」の表を参照し、
試験法を選定する。

包装容器に合わせた試験法の選択　①定性的漏れ試験法

包装容器 / 試験法 JP18	PTP	ピロー包装	バイアル瓶	シリンジ	アンプル	三方または四方シール（分包品）	点眼剤容器	パウチ袋	プラスチックバッグ（例 輸液バッグ）
液没試験法	●	●	●	●	●	●	●	●	●
液体漏れ試験法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
トレーサ液体試験法 染料浸透試験法	—	—	●	●	●	—	●	—	●
ヘリウム漏れ試験法1 スニッファ法	—	—	●	●	●	—	●	●	●

たとえば、「パウチ袋」の検査をしたいときは・・・

● がついている3つの試験法から、選ぶことができる

※この表はJP18参考情報（案）の付表をもとに簡易的に整理した一覧表です。
詳細は省略していますので、具体的な内容については原文をご参照ください。

包装容器に合わせた試験法の選択　②定量的漏れ試験法

試験法 JP18 ＼ 包装容器	PTP	ピロー包装	バイアル瓶	シリンジ	アンプル	三方または四方シール（分包品）	点眼剤容器	パウチ袋	プラスチックバッグ（例 輸液バッグ）
圧力変化漏れ試験法 差圧法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
圧力変化漏れ試験法1 密封チャンバー法	●	●	●	●	●	●	●	●	●
圧力変化漏れ試験法2 真空度低下法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
ヘリウム漏れ試験法2 加圧積分法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
ヘリウム漏れ試験法3 真空チャンバー法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
ヘリウム漏れ試験法4 浸漬法（ボンビング法）	●	●	●	●	●	●	●	●	●
高電圧リーク試験法 ピンホール試験法	—	—	●	●	●	—	●	●	●
ヘッドスペースガス・レーザー分析法	—	—	●	●	●	—	●	—	—

※この表はJP18参考情報（案）の付表をもとに簡易的に整理した一覧表です。
詳細は省略していますので、具体的な内容については原文をご参照ください。

試験法と規格の関係　JP18とUSP<1207>より

試験法 JP18 ＼ 規格		USP<1207> #行番号
定性的 破壊試験	液没試験法	4
	液体漏れ試験法	2
	トレーサ液体試験法 染料浸透試験法	4
	ヘリウム漏れ試験法1 スニッファ法	2 ・ 3
定量的 非破壊試験	圧力変化漏れ試験法 差圧法	3 ・ 4
	圧力変化漏れ試験法1 密封チャンバー法	3 ・ 4
	圧力変化漏れ試験法2 真空度低下法	3
	ヘリウム漏れ試験法2 加圧積分法	2 ・ 3
	ヘリウム漏れ試験法3 真空チャンバー法	1
	ヘリウム漏れ試験法4 浸漬法（ボンビング法）	1
	高電圧リーク試験法 ピンホール試験法	1
	ヘッドスペースガス・ レーザー分析法	1

条件により破壊・非破壊の区分が異なる試験もありますが、
基本的な区分として記載しています。

# 行番号	空気の漏れ量 [std・cm³/s]	孔径 [μm]
1	$< 1.4 \times 10^{-6}$	< 0.1
2	$1.4 \times 10^{-6} \sim 1.4 \times 10^{-4}$	0.1～1.0
3	$> 1.4 \times 10^{-4} \sim 3.6 \times 10^{-3}$	> 1.0～5.0
4	$> 3.6 \times 10^{-3} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	> 5.0～10.0
5	$> 1.4 \times 10^{-2} \sim 0.36$	> 10.0～50.0
6	> 0.36	> 50.0

孔径サイズ

孔径に対する漏れ量（流量）

漏れ試験法の表の番号とリンク

たとえば、JP18の「密封チャンバー法」は・・・

USP<1207>の3と4の漏れ量・孔径を参照する

※この表はJP18参考情報（案）の付表およびUSP<1207>をもとに簡易的に整理した一覧表です。
詳細は省略していますので、具体的な内容については原文をご参照ください。

各試験法の紹介
―定性的漏れ試験法―

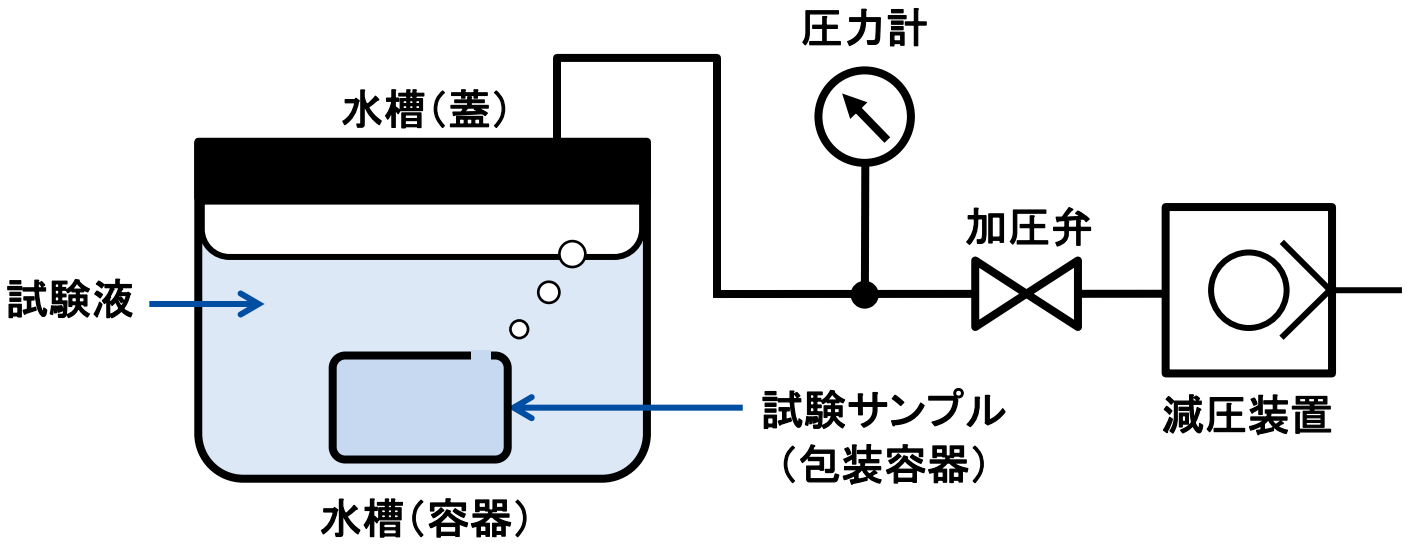
※測定原理の試験方法のイラストはフクダで説明用にまとめたものです。

※この資料はすべて資料最後に記載した「参考文献① 規格類」を参考に整理したものです。

1 液没試験法

JIS Z 2330:2012

測定原理・方式



● 水槽に試験サンプルを入れ、水槽の上部を減圧し、試験サンプルからの気泡の発生有無により漏れを検出する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
おおよそ数秒～数十分（条件による）	●	—

2 液体漏れ試験法

JIS Z 2329:2002

測定原理・方式

●試験サンプルの片側に蛍光塗料を塗布し、その反対側から現像剤で吸い取って可視化し、漏れを検出する。

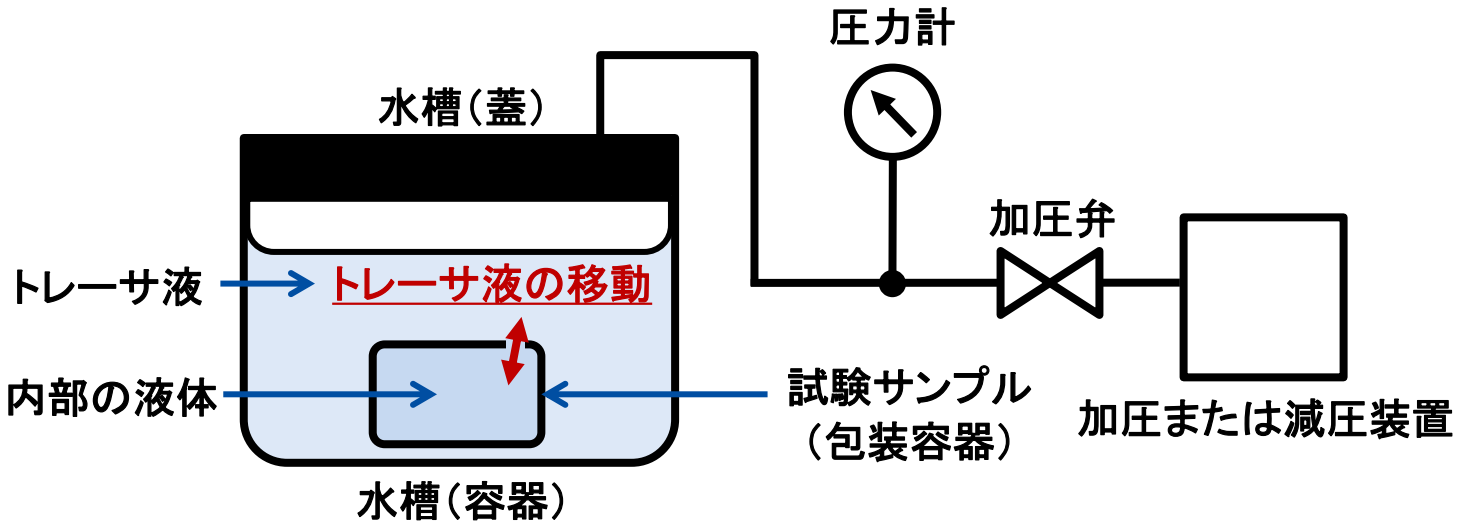
**JP18参考情報（案）にイラストが記載されていないため、ここでは省略し、テキストのみの説明とします。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
条件による	●	—

3 トレーサ液体試験法 ＜染料浸透試験法＞

USP<1207.2>

測定原理・方式



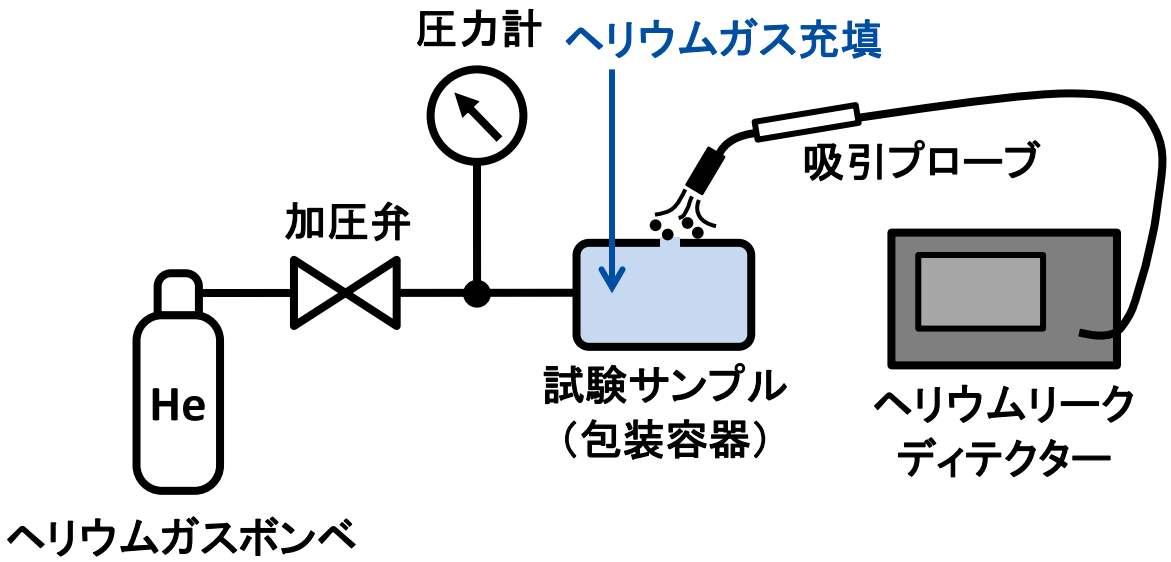
● 水槽に試験サンプルを入れ、水槽の上部を加圧または減圧し、トレーサ液の侵入有無により漏れを検出する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
数分～数時間	●	—

4 ヘリウム漏れ試験法1 ＜スニッファ法＞

JIS Z 2331 : 2006

測定原理・方式



● 試験サンプル内部にヘリウムガスを加圧し、欠陥から漏れ出るヘリウムガスを測定する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
数秒～数十秒	●	●

各試験法の紹介
―定量的漏れ試験法―

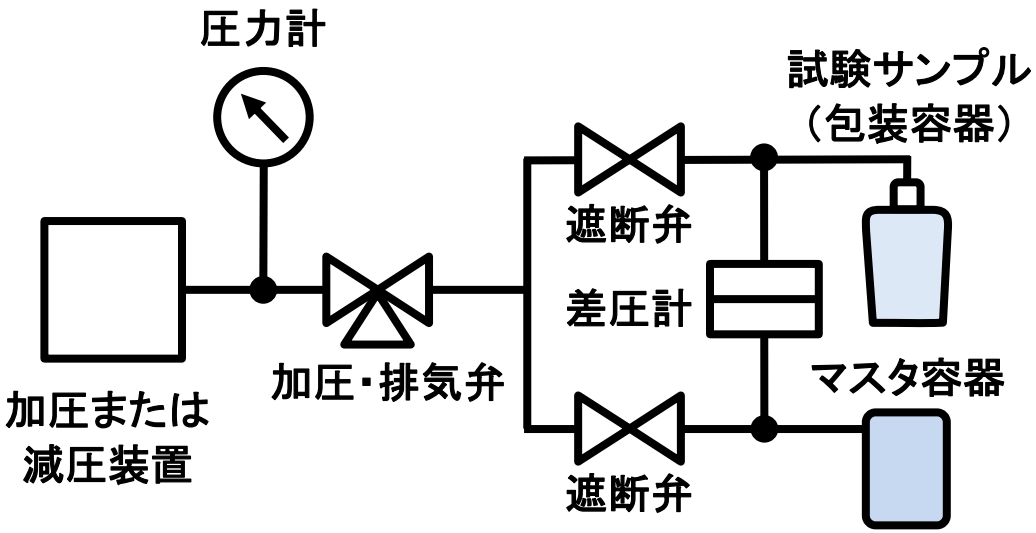
※測定原理の試験方法のイラストはフクダで説明用にまとめたものです。

※この資料はすべて資料最後に記載した「参考文献① 規格類」を参考に整理したものです。

5 圧力変化漏れ試験法 ＜差圧法＞

JIS Z 2332 : 2012

測定原理・方式



● 試験サンプル内部と漏れのないマスタ容器内部を同時に加圧または減圧する。
その後、それぞれの圧力変化を比較し漏れを検出する。

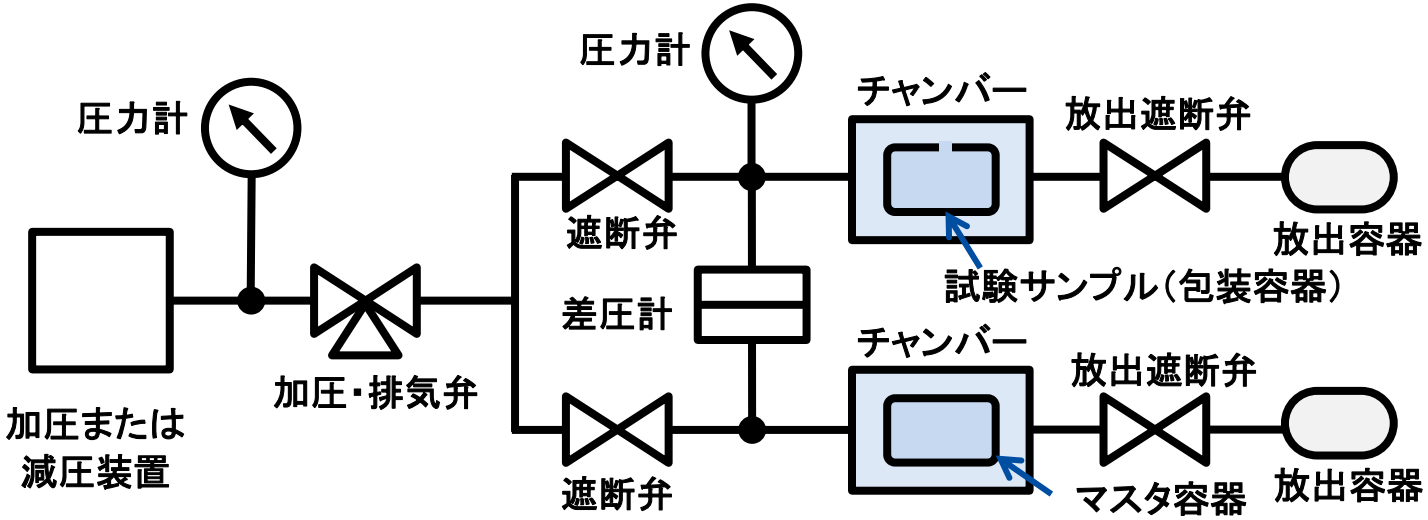
※JP18参考情報（案）には収載されていませんが、圧力変化漏れ試験法の一例として記載しています。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
一般的に10秒～数分	●	●

6 圧力変化漏れ試験法1 ＜密封チャンバー法＞

JIS Z 2332 : 2012

測定原理・方式



● 試験サンプルと漏れのないマスタ容器をチャンバーに入れ、チャンバー内を加圧または減圧する。その後、それぞれの圧力変化を比較し漏れを検出する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
10秒前後	●	●

7 圧力変化漏れ試験法2 ＜真空度低下法＞

ASTM F 2338-09

測定原理・方式

● 試験サンプルをチャンバーに入れ、試験サンプルから漏れ出た液体が蒸気圧になるよう減圧することで、液体が蒸発しチャンバー内の圧力が上昇する。このときの圧力変化を漏れのない試験サンプルと比較し漏れを検出する。

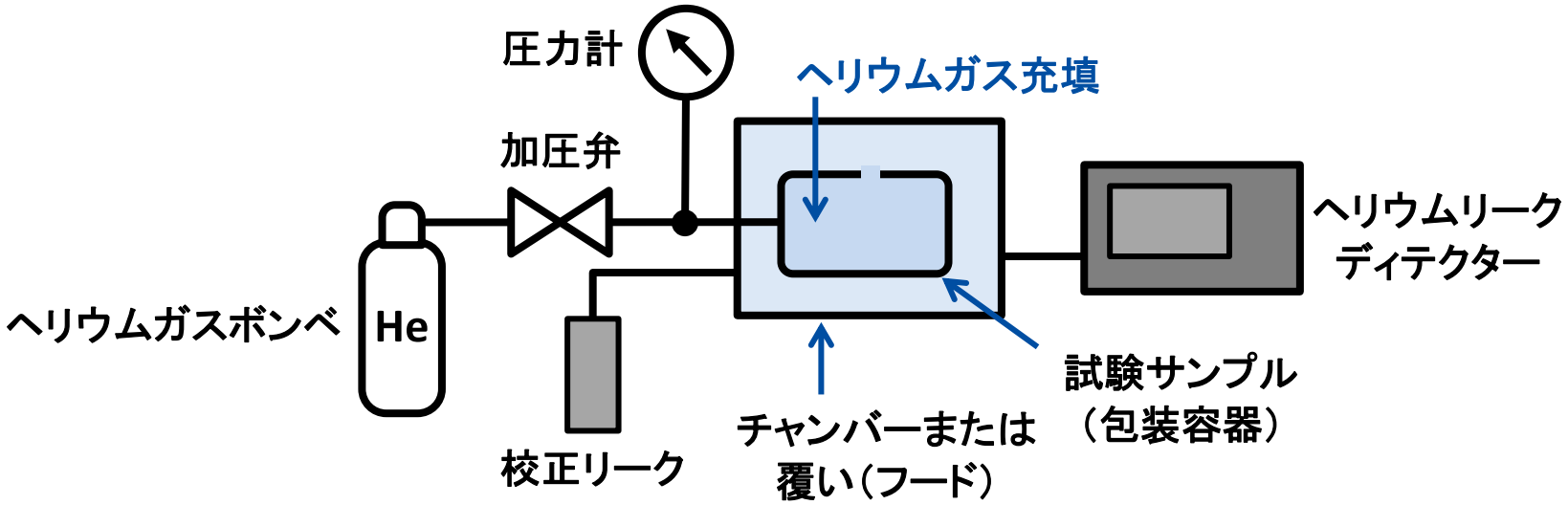
**JP18参考情報（案）にイラストが記載されていないため、ここでは省略し、テキストのみの説明とします。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
数秒～数分	●	—

8 ヘリウム漏れ試験法2 ＜加圧積分法＞

JIS Z 2331 : 2006

測定原理・方式



● 試験サンプル内部にヘリウムガスを加圧し、漏れ出たヘリウムガスを大気圧または低真空のチャンバー内に一定時間溜め込み、ヘリウムガスを測定する。

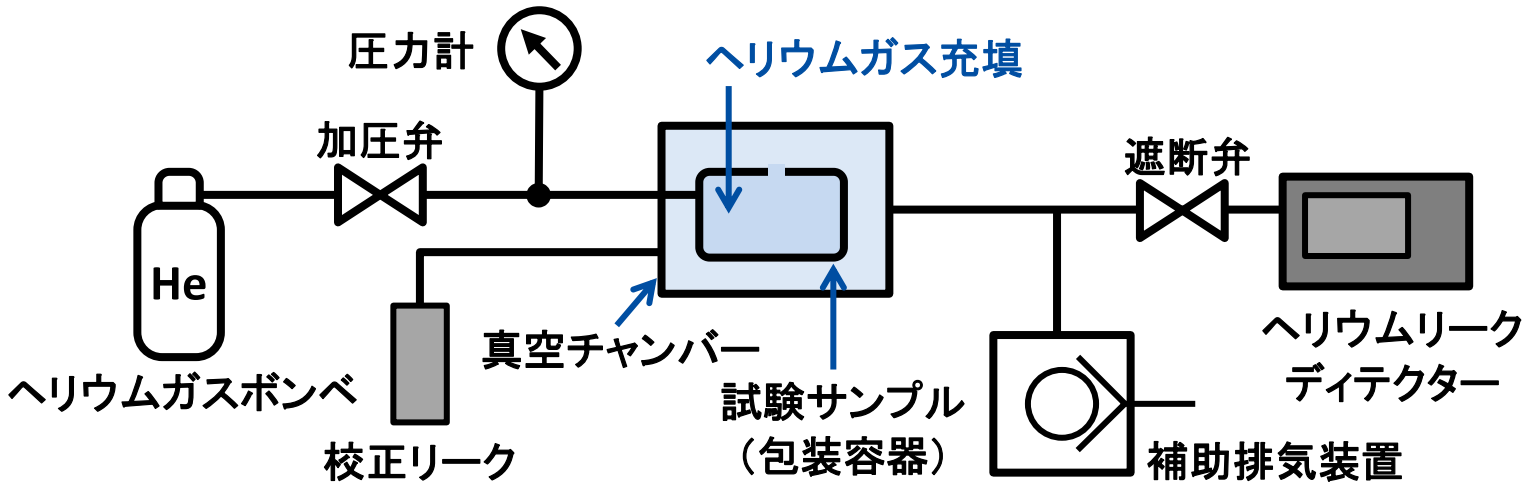
※校正リークはヘリウムリークディテクタを校正する際に使用します。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
10秒～数分	●	●

9 ヘリウム漏れ試験法3 ＜真空チャンバー法＞

JIS Z 2331 : 2006

測定原理・方式



● 試験サンプル内部にヘリウムガスを加圧する。試験サンプルの周囲を高真空にし、欠陥から漏れ出るヘリウムガスを測定する。

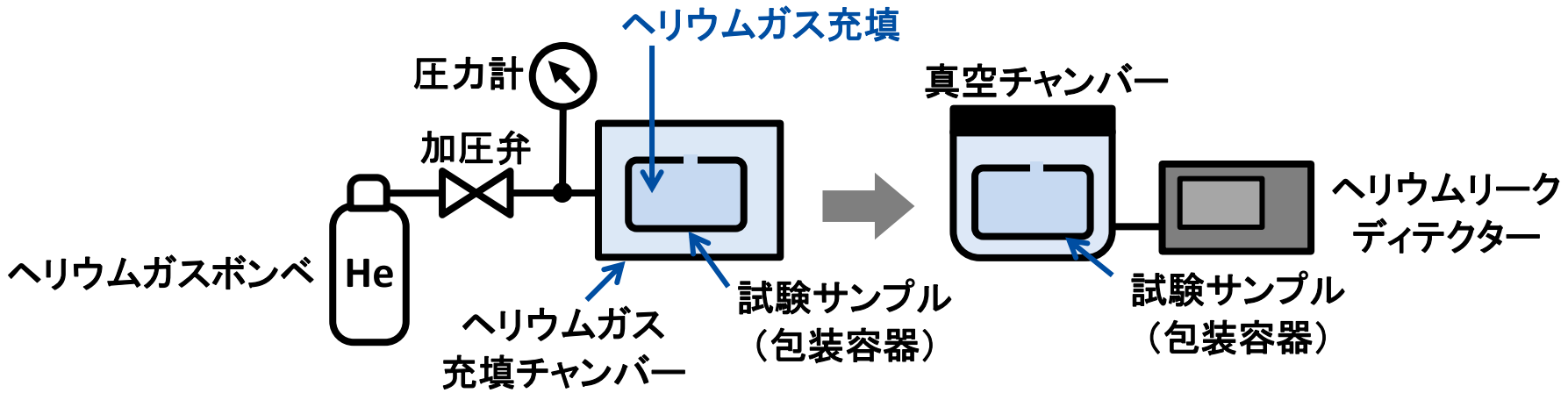
※校正リークはヘリウムリークディテクタを校正する際に使用します。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
10秒～数十秒	●	●

10 ヘリウム漏れ試験法4 ＜浸漬法（ボンビング法）＞

JIS Z 2331 : 2006

測定原理・方式



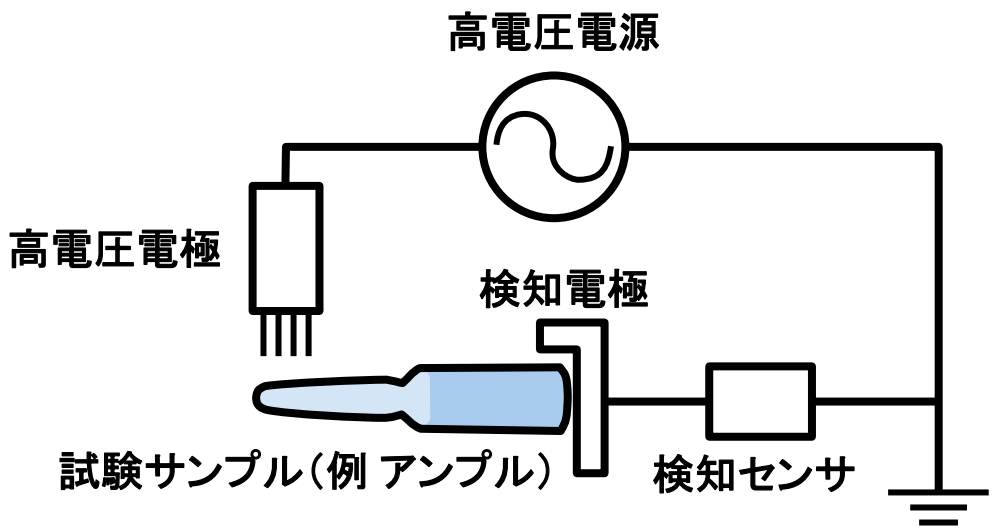
● 試験サンプルをヘリウムガス充填チャンバーに入れ、ヘリウムガスを加圧し一定時間浸漬させる。その後、試験サンプルを取り出しヘリウムリークディテクターの真空チャンバーに入れ、欠陥から漏れ出るヘリウムガスを測定する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
10秒前後（ヘリウムガス浸漬時間を除く）	●	●

11 高電圧リーク試験法 ピンホール試験法

USP<1207.2>

測定原理・方式



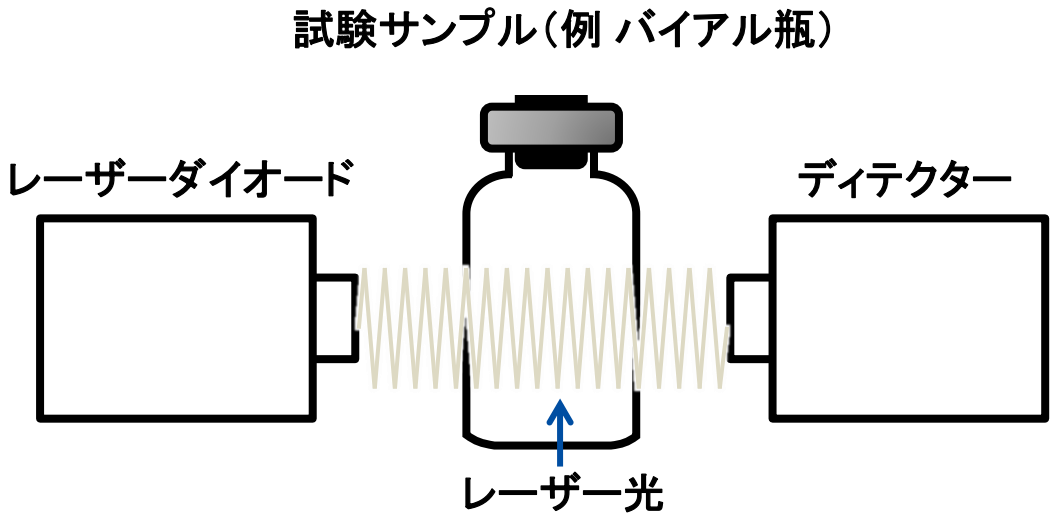
● ピンホールなどの欠陥を通して高電圧（20 kV）の交流電圧により流れる電流値を計測し、欠陥の有無を検出する。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
6000本～12000本/時間の処理能力	●	●

12 ヘッドスペースガス・レーザー分析法

USP<1207.2>

測定原理・方式



● 近赤外線（IR）レーザー光により、ヘッドスペース空間の酸素、二酸化炭素、水蒸気及び内部圧力を検出することにより漏れ試験を行う。

試験時間	使用場所	
	オフライン	インライン
数秒	●	●

付表：漏れ試験法の一覧表

定性的漏れ試験法

**JP18参考情報（案）をもとに整理した資料です。
**ここでは、試験サンプルを検体と呼称します。

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態 ・剛体/軟体の区分 ・包装容器の状態（内容物の可否/密封状態など） 包装容器の種類	検出能力限界 ・行番号 ・空気の漏れ量 ［std・cm³/s］ ・孔径	測定原理/方式	破壊/非破壊	・試験時間 ・オフライン/インライン
液没試験法 ・JIS Z 2330：2012	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物があり密封されているまたは内容物がなく密封されたもの PTP、ピロー包装、バイアル、シリンジ、アンプル、三方または四方シール（分包品）、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号（4） ・>3.6E−3～1.4E−2 ・5 μm ～10 μm	水槽に検体を入れ、水槽の上部を減圧し、検体からの気泡発生有無により漏れを検出する。 液没後に検体を水槽から取り出して検体を開封し、内部への水の侵入を確認する方法もある。	・物理学的 ・破壊試験	・検出したい漏れ量によるが、おおよそ数秒から数十分 ・オフライン
液体漏れ試験法 ・JIS Z 2329：2002	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物がなく密封されていないまたは内容物に蛍光塗料などを添加し密封されたもの ・包装容器表面に現像液が塗布できること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号（2） ・>1.4E−6～1.4E−4 ・0.1～1.0 μm	検体の片側に塗布された赤色または蛍光浸透液を反対側に塗布した白色の現像剤で吸出しその模様で貫通傷を検出する。 検体表面は付着物や水・油脂類を除去し、乾燥状態とすること。	・物理学的 ・破壊試験	・検体の容積と試験圧力、要求される漏れ試験精度により決まる。 ・オフライン
トレーサ液体試験法 ・染料浸透試験法 ・USP<1207.2>	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物があり密封されているまたは内容物がなく密封されたもの ・包装容器が透明であること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、プラスチックバッグ	・行番号（4） ・3.6E−3～1.4E−2 ・5 μm～10 μm	トレーサ液を含まない検体を、トレーサ液に沈めて減圧し、一定時間保持してから大気開放する。 その後、検体内部へのトレーサ液の侵入を目視検査または化学分析にて測定する。 トレーサ液を含む検体を、トレーサ液を含まない溶液に沈め、同様の方式で漏出したトレーサ液を測定する方式もある。	・定性的試験（目視） ・定量的試験（分析） ・破壊試験	・数分～数時間 ・オフライン
ヘリウム漏れ試験法1 ・スニッファ法 ・JIS Z 2331：2006	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物を入れる前の状態で、包装容器内部を加圧または減圧できる開口部があること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号（2）（3） ・1.4E−6～3.6E−3 ・0.1～5.0 μm	スニッファプローブで漏れ箇所からのヘリウムガスを吸引し、ヘリウムガス濃度を測定する。 ヘリウムガス吸引から測定値の表示まで時間差があるため、あらかじめ考慮すること。	・物理学的 ・試験条件により定量的試験 ・非破壊試験	・数秒～数十秒 ・オフライン ・インライン

**内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

定量的漏れ試験法(1/2)

**JP18参考情報(案)をもとに整理した資料です。
**ここでは、試験サンプルを検体と呼称します。

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態 ・剛体/軟体の区分 ・包装容器の状態(内容物の可否/密封状態など) 包装容器の種類	検出能力限界 ・行番号 ・空気の漏れ量 [std・cm³/s] ・孔径	測定原理/方式	破壊/非破壊	・試験時間 ・オフライン/インライン
圧力変化漏れ試験法 ・差圧法 ・JIS Z 2332:2012	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物を入れる前の状態で、 包装容器内部を加圧または減圧できる開口部があること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(3)(4) ・1.4E-4～1.4E-2 ・1.0～10.0 μm	検体内部と漏れのないマスタ容器内部を同時に加圧または減圧する。その後、それぞれの圧力変化を比較し漏れを検出する。 比較対象として漏れのないマスタ容器を準備し、管理する必要がある。 ※JP18参考情報(案)には収載されていませんが、圧力変化漏れ試験法の一例として記載しています。	・非破壊試験	・通常10秒～数分 ・オフライン ・インライン
圧力変化漏れ試験法1 ・密封チャンバー法 ・JIS Z 2332:2012	・剛体または柔軟な包装容器 ・液体または固形製剤などの内容物があり密封されているまたは 内容物がなく密封されたもの PTP、ピロー包装、バイアル、シリンジ、アンプル、 三方または四方シール(分包品)、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(3)(4) ・1.4E-4～1.4E-2 ・1.0～10.0 μm	検体と漏れのないマスタ容器をそれぞれチャンバーに入れ、チャンバー内を加圧または減圧する。その後、それぞれの圧力変化を比較し漏れを検出する。 比較対象として漏れのないマスタ容器を準備し、管理する必要がある。	・非破壊試験	・10秒前後 ・オフライン ・インライン
圧力変化漏れ試験法2 ・真空度低下法 ・ASTM F 2338-09	・剛体または柔軟な包装容器 ・内容物が液体で密封されているもの バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(3) ・1.4E-4～3.6E-3 ・1.0～5.0 μm	検体をチャンバーに入れ、検体から漏れ出た液体が蒸気圧になるよう減圧することで、液体が蒸発しチャンバー内の圧力が上昇する。このときの圧力変化を漏れのない検体と比較し、漏れを検出する。 漏れ出た液体が欠陥を塞がないよう注意する必要がある。	・非破壊試験	・数秒～数分 ・オフライン

**内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

定量的漏れ試験法(2/2)

**JP18参考情報(案)をもとに整理した資料です。
**ここでは、試験サンプルを検体と呼称します。

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態 ・剛体/軟体の区分 ・包装容器の状態(内容物の可否/密封状態など) 包装容器の種類	検出能力限界 ・行番号 ・空気の漏れ量 [std・cm³/s] ・孔径	測定原理/方式	破壊/非破壊	・試験時間 ・オフライン/インライン
ヘリウム漏れ試験法2 ・加圧積分法 ・JIS Z 2331:2006	剛体または柔軟な包装容器 液体または固形製剤などの内容物を入れる前の状態で、 包装容器内部を加圧または減圧できる開口部があること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(2)(3) ・1.4E-6～3.6E-3 ・0.1～5.0 μm	検体内部にヘリウムガスを加圧し、漏れ出たヘリウムガスを大気圧または低真空のチャンバー内に一定時間溜め込み、スニッファプローブでヘリウムガス濃度を測定する。	・非破壊試験	・10秒～数分 ・オフライン ・インライン
ヘリウム漏れ試験法3 ・真空チャンバー法 ・JIS Z 2331:2006	剛体または柔軟な包装容器 液体または固形製剤などの内容物を入れる前の状態で、 包装容器内部を加圧または減圧できる開口部があること バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1 μm	検体内部から漏れ出るヘリウムガスを高い真空状態で測定する。 漏れ試験としては、最も高い精度を有する方式である。	・非破壊試験 (条件により 破壊試験)	・10秒～数十秒 ・オフライン ・インライン
ヘリウム漏れ試験法4 ・浸漬法(ボンビング法) ・JIS Z 2331::2006	剛体または柔軟な包装容器 液体または固形製剤などの内容物があり密封されているまたは 内容物がなく密封されたもの PTP包装、ピロー包装、バイアル、シリンジ、アンプル、 三方または四方シール(分包品)、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1 μm	検体をヘリウムガス充填チャンバーに入れ、ヘリウムガスを加圧し一定時間浸漬させる。 浸漬が完了したらヘリウムガス充填チャンバーから検体を取り出し、ヘリウムリークディテクタの真空チャンバーに入れ高真空で測定を行う。	・非破壊試験 (条件により 破壊試験)	・10秒前後 (ヘリウムガス浸漬時間を除く) ・オフライン ・インライン
高電圧リーク試験法 ・ピンホール試験法 ・USP<1207.2>	剛体または柔軟な包装容器 包装材料の絶縁性が高く導電性がよい内容物が密封されているもの バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1 μm	ピンホールなどの欠陥を通して高電圧(20kV)の交流電圧により流れる電流値を計測し欠陥の有無を検出する。 ピンホールの大きさによる測定値の相関性はないが、 0.2 μm 程度の選別が可能である。	・非破壊試験 (条件により 破壊試験)	・6000～12000 本/h の処理能力 ・オフライン ・インライン
ヘッドスペースガス・ レーザー分析法 ・USP＜1207.2＞	剛体の包装容器 液体または固形製剤などの内容物があり密封されているまたは 内容物がなく密封されたもの バイアル、シリンジ、アンプル、点眼剤容器	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1 μm	近赤外線(IR)レーザー光により、ヘッドスペース空間の酸素、二酸化炭素、水蒸気及び内部圧力を測定する。 漏れ量は時間的係数で表される。	・非破壊試験	・数秒 ・オフライン ・インライン

**内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

参考文献・資料類

※『医薬品包装の完全性評価シリーズ ①～⑥』で参照した参考文献・資料類をまとめたものです。

参考文献① 規格類・論文

区分	#	名称など		資料上の略称
規格類	1.	第十八改正日本薬局方案 資料No.2-1_参考情報・附録改正(案), 無菌医薬品の包装完全性の評価〈G7-4-180〉, 無菌医薬品包装の漏れ試験法〈G7-5-180〉, pp.参-174-179, 2019. 厚生労働省 WEBサイトより https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000680566.pdf		JP18参考情報(案)
	2.	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA) WEBサイトより 安定性試験ガイドライン https://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf 固形製剤のブリスター包装の水蒸気透過性試験法 https://www.pmda.go.jp/files/000210063.pdf		略称なし
	3.	US Pharmacopeia 40 (2017)	<1207.1> Package Integrity Testing in The Product Life Cycle—Test Method Selection and Validation.	USP <1207>
	4.		<1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies.	
	5.	日本工業規格	JIS Z 2329:2002,「発泡漏れ試験方法」.	JIS Z 2329:2002
	6.		JIS Z 2330:2012,「非破壊試験法－漏れ試験方法の種類及びその選択」.	JIS Z 2330:2012
	7.		JIS Z 2331:2006,「ヘリウム漏れ試験法」.	JIS Z 2331:2006
	8.		JIS Z 2332:2012,「圧力変化による漏れ試験方法」.	JIS Z 2332:2012
	9.		JIS Z 0238:1998,「ヒートシール軟包装袋及び半剛性容器の試験法」.	JIS Z 0238:1998
	10.		JIS B 8393:2000,「空気圧－標準参考空気」.	JIS B 8393:2000
	11.	ASTM F2338-09 Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method (Reapproved 2013)		ASTM F2338
	12.	一般社団法人 日本非破壊検査協会編	漏れ試験 Ⅰ, 2012.	漏れ試験 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ
	13.		漏れ試験 Ⅱ, 2012.	
	14.		漏れ試験 Ⅲ, 2016.	
	15.	理科年表 平成23年(机上版),丸善,P87		
	16.	MIL-STD-883H METHOD 1014.13 SEAL		
論文	1.	北條 勤, 猪股 順, 原 努, 平田 真央:「孔を拡散により通過する気体量の解析」日本真空学会講演, 2019.		気体の拡散量の論文2019
	2.	吉田肇, 武井 良憲, 新井 健太:「様々な気体の流れ領域における円筒導管を通過する気体流量の計算式」 表面と真空, Vol. 63, No. 6, pp. 304–310, 2020.		修正クヌーセン式の論文2019
	3.	吉田肇, 武井 良憲, 新井 健太:「全流れ領域・任意長さの円筒導管を通過する気体流量の簡易計算方法」 表面と真空, Vol. 63, No. 7, pp. 373–380, 2020.		

※『医薬品包装の完全性評価シリーズ ①～⑥』で参照した参考文献・資料類をまとめたものです。

参考文献②　資料

「無菌医薬品包装の完全性評価および漏れ試験法」をテーマとして、総合的にまとめられている資料です。全体の流れを知りたい場合の参考資料として、おすすめです。

区分	#	掲載号・ページ・タイトル			
資料	1.	雑誌記事 『PHARM TECH JAPAN』 株式会社じほう, 2020年	Vol.36 No.7 May 2020	PP. 7-15	無菌医薬品包装の完全性評価および漏れ試験法の現状と問題点
	2.		Vol.36 No.8 June 2020	PP. 71-77	漏れ試験法設定の基本的考え方とその概略
	3.		Vol.36 No.9 July 2020	PP. 74-81	無菌医薬品包装の完全性評価と最大許容漏れ限度の設定
	4.		Vol.36 No.10 August 2020	PP. 77-86	気体の漏れと透過の基本的考え方
	5.		Vol.36 No.12 September 2020	PP. 77-87	気体の流れの理論による漏れ孔径と漏れ量の関係
	6.		Vol.36 No.15 October 2020	PP. 53-62	透過に関する考え方と測定法
	7.		Vol.36 No.16 Nov 2020	PP. 56-61	孔を拡散により通過する気体量の解析
	8.		Vol.36 No.17 December 2020	PP. 45-55	医薬品包装の欠陥を通過できる微粒子のサイズについて

・弊社では取扱いがございませんので、購入につきましては、発行会社様に直接お問い合わせください。

※『医薬品包装の完全性評価シリーズ ①～⑥』で参照した参考文献・資料類をまとめたものです。

FUKUDA