医薬品包装の完全性評価シリーズ③

＜理論編＞

最大許容漏れ限度の設定

株式会社フクダ　2021/1/18

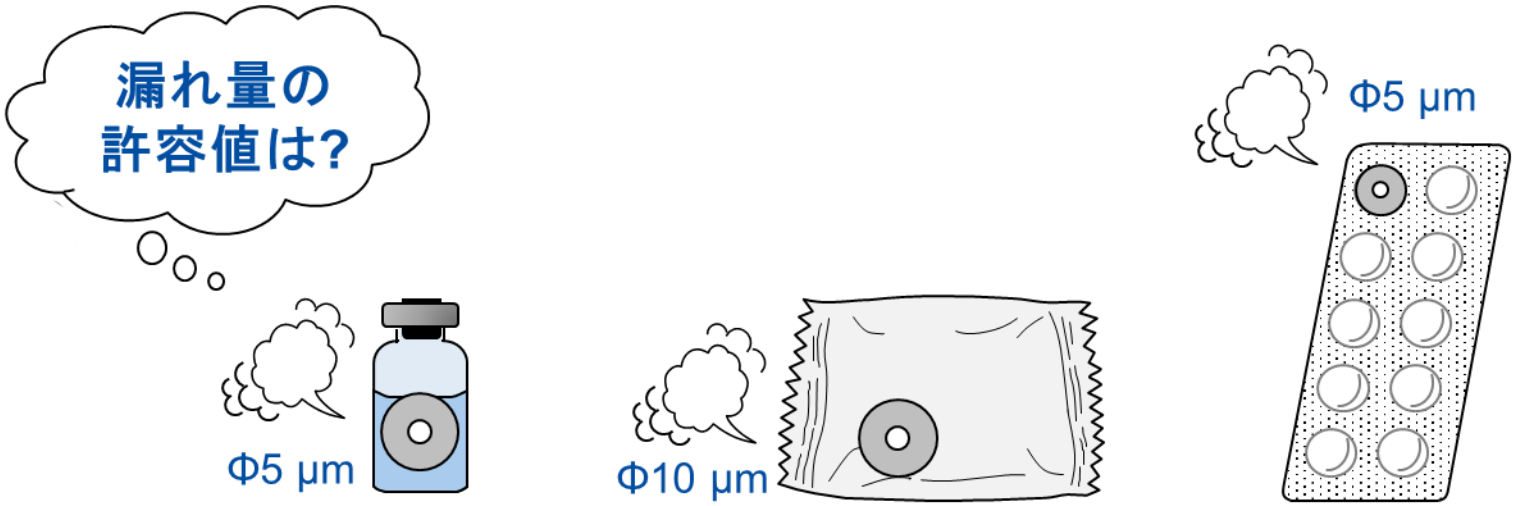
**資料内の文章・画像等の内容の無断転載及び複製等の行為はご遠慮ください。
**資料は内容改善のため予告なく更新される場合があります。
WEB運営窓口　営業企画課

★ポイント

「最大許容漏れ限度」に対する
考え方・手順を理解

↓

漏れの「許容値」を決める



製剤保護のための包装設計

医薬品は非常にデリケート

- 保護する素材　プラスチック・ガラス・アルミ箔
- 医薬品の種類・サイズにより包装形態が異なる

どれくらいのバリア性があればいいのか

ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

製剤保護のための包装設計

● 製剤の設計時に決まっている条件　製剤ごとに異なる

例　どのくらいの水蒸気が入ってはいけないか

● 製剤ごとに適した漏れ量・許容値の設定が必要

↓

製剤の特性・物性に応じて、有効期間に渡り医薬品を保護できる包装設計が求められる

用語定義　USP<1207>より

JP18参考情報（案）においても考え方は同様

01

最大許容漏れ限度

製品の使用期限を通じて品質に影響を及ぼさない許容できる漏れ量の最大値。
JP18参考情報（案）では、具体的に「許容できる最大の漏れ速度（又は孔もしくは経路のサイズ）」と示されているため、**フクダでは、「孔径」を主に使用している。**

02

医薬品包装の完全性

最大許容漏れ限度を超える漏れが無ければ完全性を有するものとみなす。

03

包装の完全性試験

漏れ試験法のことであり、包装の欠陥を検出する方法。

USP＜1207＞ 参照

用語定義　USP<1207>より

JP18参考情報（案）においても考え方は同様

04

「漏れ」とは

パッケージの壁を通して物質（固体、液体、気体）が非意図的に侵入または漏出する現象。パッケージの孔の差圧、気圧、温度によって規定される漏れ量であり、圧力の高い方から低い方へ、濃度の高い方から低い方へ気体が移動する現象。

05

「透過」とは

流体（例えば気体）が通気性の無いパッケージ壁を通過して流出または、流入する現象（僅かな分子移動）。

★医薬品包装　完全性評価の基準

▼

製剤ごとの「最大許容漏れ限度」に適合すること

USP＜1207＞ 参照

用語定義 「欠陥」の違い

フクダ　プレゼン資料など

01

欠陥（けっかん）

医薬品包装に発生した、もしくは発生が想定される「漏れ」の総称。
孔、クラック、しわ、剥がれ、破れ、噛み込みなど、さまざまな種類がある。

02

実欠陥（じつけっかん）

医薬品包装に実際に発生した特定のサンプルの欠陥形状。

03

典型欠陥（てんけいけっかん）

医薬品包装に発生すると想定される代表的な欠陥の形状と状態そのもの。

04

擬似欠陥（ぎじけっかん）

欠陥の孔を規定をするために人工的に作られた孔。不良品サンプルを作る際にサンプルに接着する。

例　ピンホール（特定の厚み・孔径を付与）　マイクロキャピラリ（特定の長さ・孔径を付与）

05

近似欠陥（きんじけっかん）

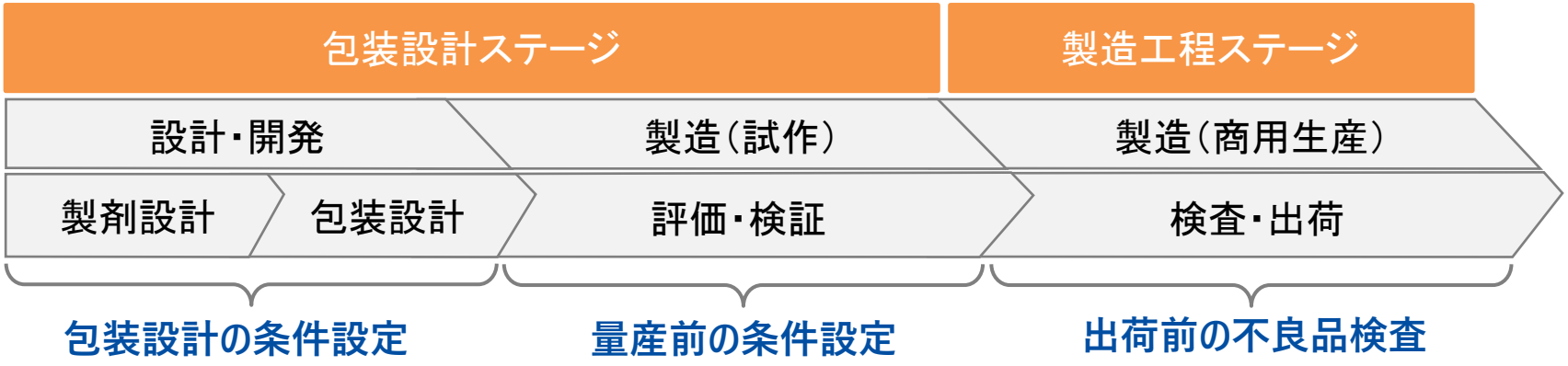
医薬品包装における実欠陥または典型欠陥と近似した漏れ特性を持たせるために人工的に製作した不良品サンプル（陽性対照）。

製剤の品質保証
—「最大許容漏れ限度」の設定場面—

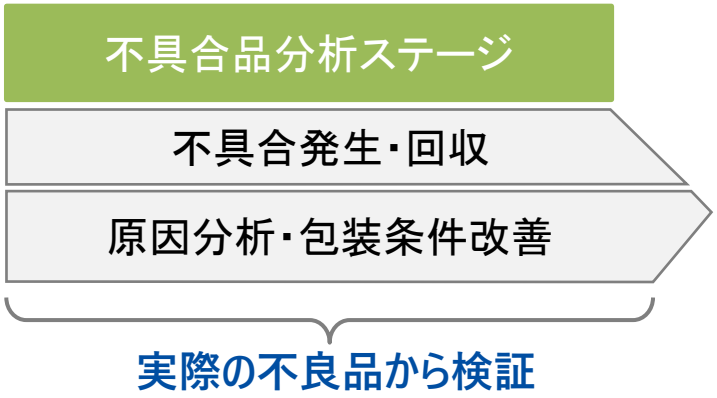
※ここで紹介している数値はすべて説明用の代表値です。実際の実験値とは異なります。

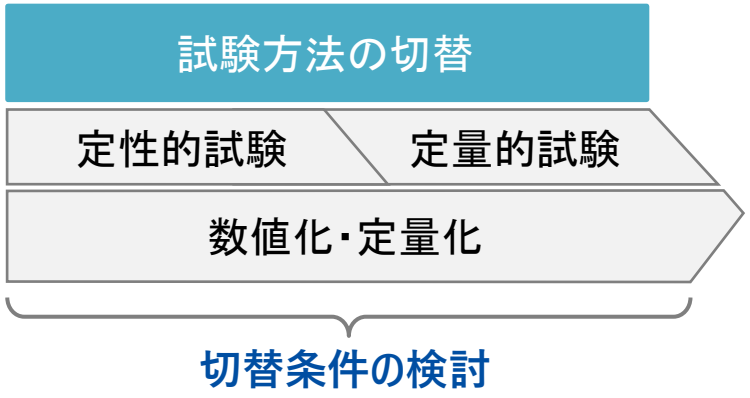
「最大許容漏れ限度」の設定場面

● 包装設計から生産まで



● その他





欠陥に対する考え方

無菌医薬品包装の完全性評価　JP18 参考情報（案）

2.4試験方法の設定と検証

医薬品包装の材質や構造を考慮し、予測される欠陥形状と同等または近似する漏れ特性を持つ一定の孔径を用いた陽性対照、陰性対照を作り定量的な評価を行う。

製品ライフサイクルにおけるパッケージ完全性評価（試験法の選定及び妥当性確認）　USP＜1207.1＞

4.5.1欠陥作成方法

一般的な陽性対照は、レーザードリルを利用して作成する。
この欠陥を孔径（ピンホール、マイクロピペット、マイクロキャピラリなど）に換算し、近似させることによりシミュレーションに利用することができる。

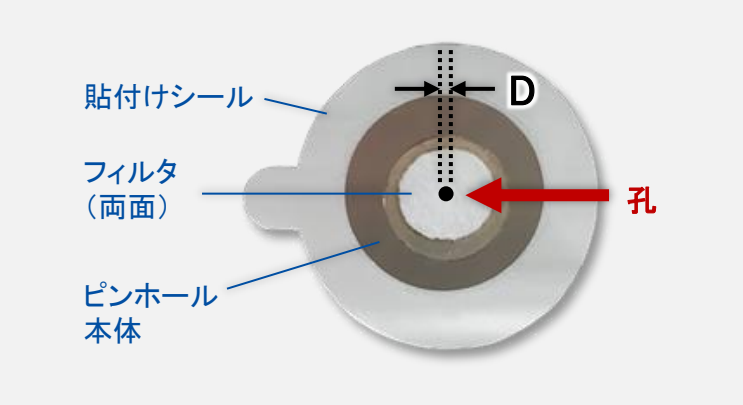
完全性評価をするには、「欠陥形状」を知ることが重要

※JP18参考情報（案）/USP＜1207＞を参照し、まとめた文書です。

欠陥形状により気体移動量が異なる

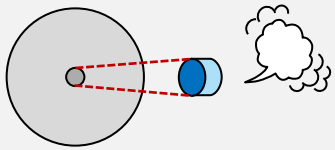
比較する欠陥の例（2種類）

① ピンホール 厚みのない孔

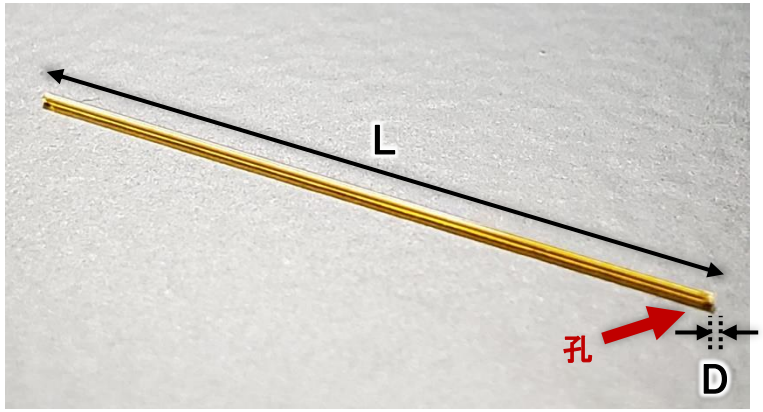


孔径 D	Φ20 μm
孔長 L	15 μm

経路の形状



② キャピラリ 長さのある孔



孔径 D	Φ50 μm
孔長 L	10 mm

経路の形状

「直径・長さ」によって、気体が移動する<u>孔の経路の形状が異なる</u>

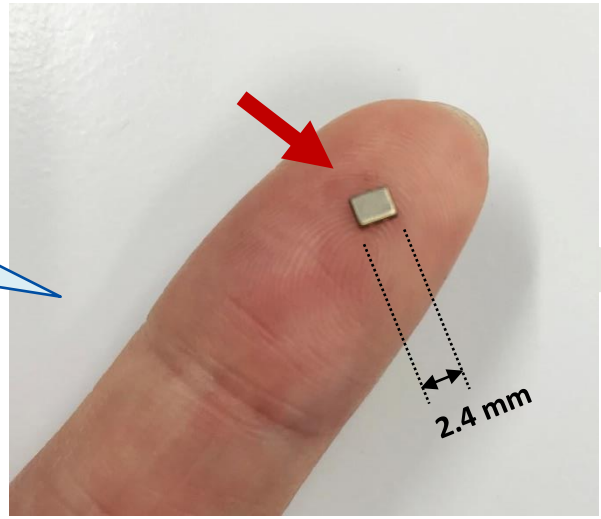
欠陥形状により気体移動量が異なる

①②を身近なもので例えると、これくらいサイズ感が異なる

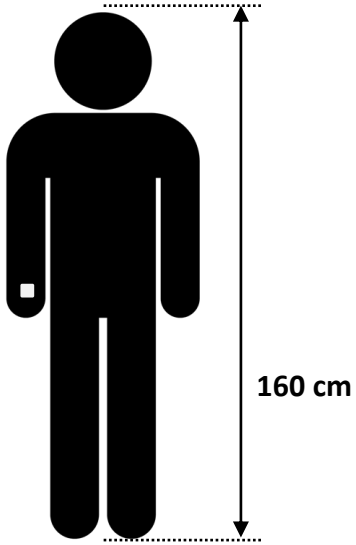
約670倍

①を例えると・・・	②を例えると・・・

小さい



電子部品 角2.4 mm くらい



身長160 cm の人くらい

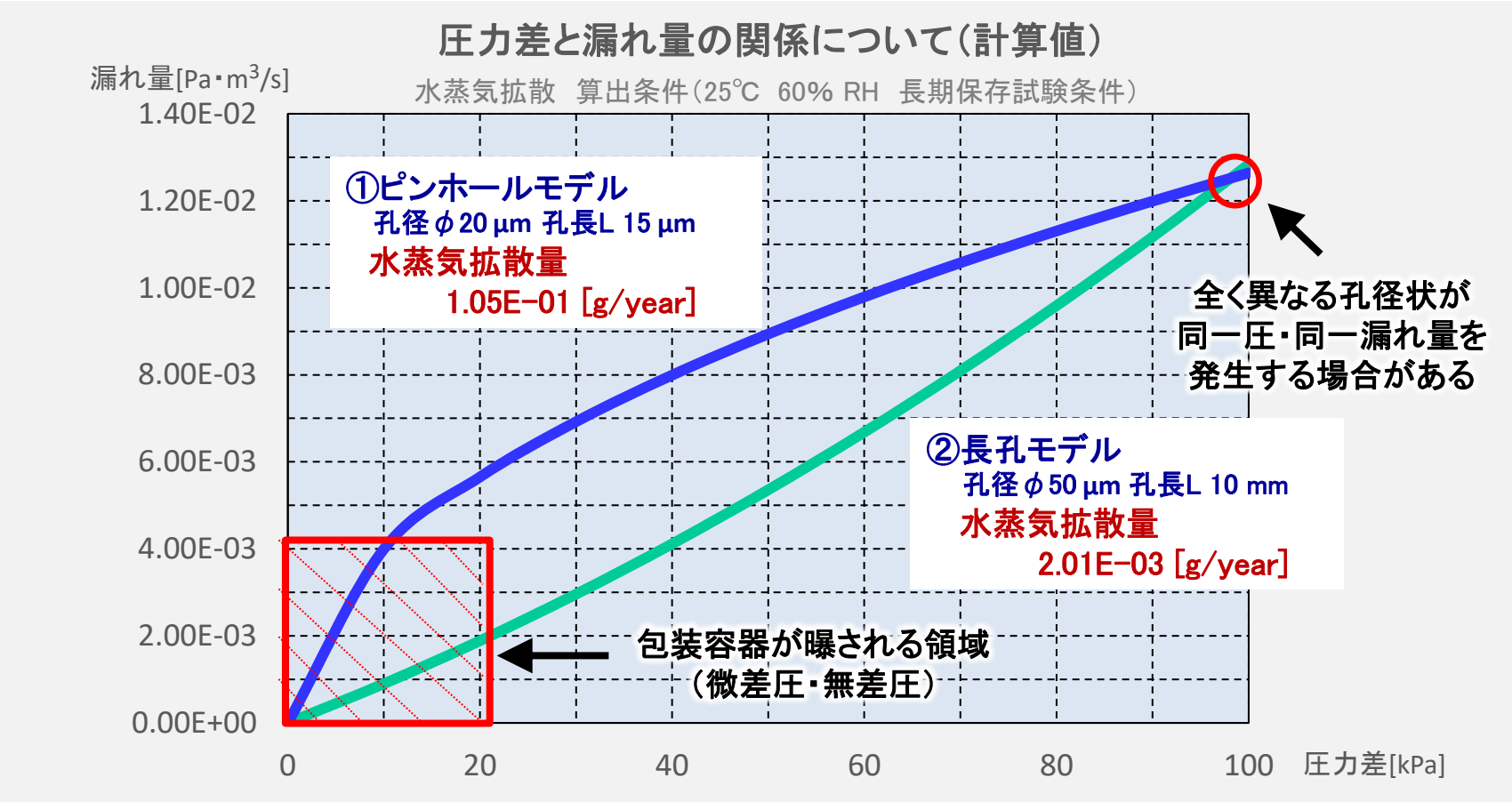
大きい

※視覚的なイメージとしてとらえるための表現であり、実際の試験には直接関係ありません。

欠陥形状を理解することは、「漏れ」を考えるうえで重要なファクター

例　ピンホールとキャピラリの気体移動量の違い

近似欠陥を想定する際、漏れ量が近似しても気体移動量は全く異なる場合がある



「直径・長さ・漏れ量」を考慮し、近似欠陥を想定する必要がある

「最大許容漏れ限度」の設定に使用する理論式

※式の細かい内容は、ボリュームが多いため、この資料では説明しません。

漏れ孔と漏れ量の理論　産総研 修正クヌーセン式

どんなときに使うのか？

- 漏れ孔に対する**気体の漏れ量**を算出する
- 試算した式が正しいか検算する

分子流の式　$Q_M = \frac{\pi d^2}{16}\sqrt{\frac{8RT}{\pi M}} \cdot \frac{4(l/d)+14}{3(l/d)^2+18(l/d)+14}(p_u - p_d)$

層流の式　$Q_{VL}' = \frac{\pi d^4}{128\eta(l+0.41d)}\bar{p}(p_u - p_d)$

乱流の式　$Q_{TB}' = 1.015\, d^{19/7}\left(\frac{\bar{v}^6}{\eta}\right)^{1/7}\left(\frac{{p_u}^2-{p_d}^2}{l+0.41d}\right)^{4/7}$

圧縮性流れの式

$\left(\frac{p_d}{p_u}\right) < \left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma}{\gamma-1}}$ の時、臨界流の式（音速流れ）　$Q_{CF} = Q_{CR} = C_d p_u A\sqrt{\frac{RT}{M}\gamma\left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma+1}{\gamma-1}}}$

$\left(\frac{p_d}{p_u}\right) \geq \left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma}{\gamma-1}}$ の時、亜臨界流の式（亜音速流れ）　$Q_{CF} = Q_{SC} = C_d p_u A\sqrt{\frac{RT}{M}\frac{2\gamma}{\gamma-1}\left[\left(\frac{p_d}{p_u}\right)^{\frac{2}{\gamma}} - \left(\frac{p_d}{p_u}\right)^{\frac{\gamma+1}{\gamma}}\right]}$

流出係数の近似式　$C_d = 0.8623 - 0.2541\left(\frac{p_d}{p_u}\right)$

$$Q = \frac{Q_{CF}'}{\sqrt{\left(\frac{Q_{CF}'}{Q_{TB}'}\right)^2 + 1} \cdot \sqrt{\left(\frac{Q_{CF}'}{Q_{VL}'\sqrt{(Q_{CF}'/Q_{TB}')^2+1}}\right)^2 + 1}} + Q_M \frac{1 + \sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}{1 + 1.235\sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}$$

$$Q_{CF}' = Q_{CF} - \frac{Q_M}{1.235}$$

・・・ 産総研 修正クヌーセン式

修正クヌーセン式の論文2019 参照

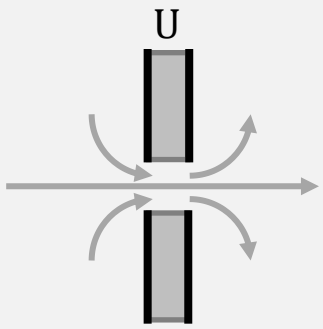
漏れ孔と気体の拡散量の理論　フクダ　拡散式

どんなときに使うのか？

● 漏れ孔に対する気体の拡散量を算出する

→ 水蒸気侵入量・酸素侵入量

● 試算した式が正しいか検算する



円筒孔ピンホールモデル

$$Q = U \cdot \Delta c \qquad U = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D}$$

$$Q = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D} \cdot \Delta c$$

・・・ フクダ　拡散式

Q:気体の拡散量 [mol/s]　※気体は、主に水蒸気・酸素
Δc:気体の濃度差
U:拡散コンダクタンス [m^3/s]
Dm:相互拡散係数 [m^3/s]
D:漏れ孔の内径
L:漏れ孔の長さ

Patent Pending

気体の拡散量の論文2019 参照

「最大許容漏れ限度」の設定
―ケースごとの設定手順―

※ここで紹介している数値はすべて説明用の代表値です。実際の実験値とは異なります。

▶ Case 1　典型欠陥から設定する

- 想定する欠陥パターンからエアリークテスト条件を設定
- 典型欠陥の例を紹介

▶ Case 2　定性的試験の結果を定量化する

- 水没試験条件からエアリークテスト条件を設定

▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

- 実際の不良品からエアリークテスト条件を設定

▶ Case 1　典型欠陥から設定する

手順

1 ワーストケースでの孔径・孔長を想定する

2 試験サンプルにピンホール・キャピラリを取り付ける（陽性対照の作成）

3 エアリークテストにて、差圧値を測定する　→　漏れ量を確認する

漏れ量と孔径の関係

$$Q = \frac{Q'_{CF}}{\sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}} \sqrt{\frac{Q'_{CF}}{Q_{VL} \times \left(Q'_{CF} / \sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\right)^2}} + Q_M \frac{1 + \sqrt{\frac{M}{RT}} \frac{d\bar{p}}{\eta}}{1 + 1.235 \sqrt{\frac{M}{RT}} \frac{d\bar{p}}{\eta}}$$

・・・ 産総研 修正クヌーセン式

4 最大許容漏れ限度を決定

最大許容漏れ限度　孔径：Φ□ μm

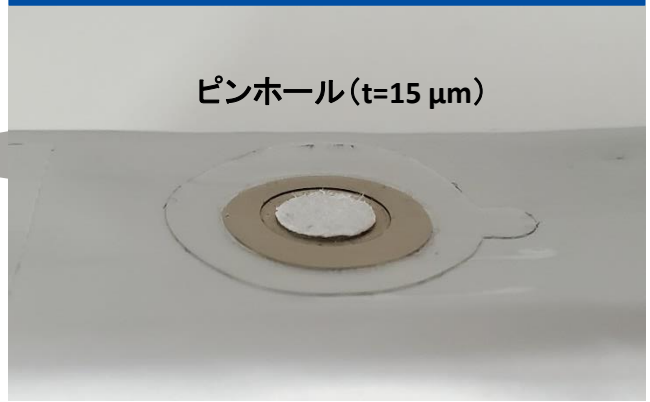
修正クヌーセン式の論文2019/JP18参考情報（案）参照

▶Case 1　典型欠陥から設定する

ピロー包装

典型欠陥

近似欠陥



想定する欠陥（典型欠陥）	● フィルム部のピンホール ● 耳折り部の溶着不良 ● 溶着部への異物噛み込み

ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

JP18参考情報（案）参照

▶ Case 1　典型欠陥から設定する

PTP

典型欠陥

近似欠陥

想定する欠陥（典型欠陥）	● アルミ箔・樹脂部の溶着不良 ● アルミ箔のピンホール ● 樹脂（ポケット部）のガス透過

JP18参考情報（案）参照

▶ Case 1　典型欠陥から設定する

バイアル瓶

典型欠陥

近似欠陥の例

想定する欠陥（典型欠陥）	● 瓶の割れ・栓の緩み ● 異物を挟んだ栓

JP18参考情報（案）参照

▶ Case 2　定性的試験の結果を定量化する

ピロー包装

1 製剤の設計時に決まっている条件を確認する

例　水蒸気侵入量は 12 mg/year まで

2 水没試験でどこまでの孔が検出できているか確認する

Φ10 µm	Φ20 µm	Φ50 µm
気泡なし　○	気泡あり 少ない　△	気泡あり 多い　×

- 不良品サンプルを用意（ピンホールを貼り付け）⇒ 水没試験実施
- Φ10～20 µm のあいだで気泡が発生
- Φ10, 20 µm の水蒸気侵入量を計算する

ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

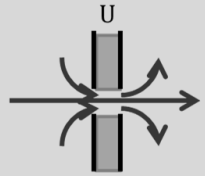
JP18参考情報（案）参照

▶ Case 2　定性的試験の結果を定量化する

ピロ―包装

3 【検証】孔に対する水蒸気侵入量を算出

気体の拡散量



円筒孔ピンホールモデル

$$Q = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D} \cdot \Delta c$$

Q:気体の拡散量 [mol/s]　※気体は、主に水蒸気・酸素
Δc:気体の濃度差
U:拡散コンダクタンス [m^3/s]
Dm:相互拡散係数 [m^3/s]
D :漏れ孔の内径
L:漏れ孔の長さ

・・・ フクダ　拡散式

Patent Pending

対象	水蒸気侵入量
製剤設計時の目標条件	例　12 mg/year　（1）
試験サンプル　A　Φ10 μm	例　10 mg/year　（2）
試験サンプル　B　Φ20 μm	例　18 mg/year　（3）

（1）12 ＜ （2）10　　**Φ10 μm は、バリア性あり・問題なし　妥当な数値設定**

（1）12 ＞ （3）18　　**Φ20 μm では、バリアできていない**

最大許容漏れ限度を決定

最大許容漏れ限度　孔径:Φ10 μm

気体の拡散量の論文2019/ JP18参考情報（案）参照

▶Case 2　定性的試験の結果を定量化する

ピロ―包装

4　**Φ10 μm が検出可能な試験条件（テスト圧・測定時間）を検討して、妥当性を検証する**

エアリークテストにて、差圧値を測定する
→漏れ量を確認する

Φ10 μm が測定できる試験条件がわかれば
この最大許容漏れ限度の設定が完了する

試験サンプル　A
Φ10 μm
差圧値 80 Pa

【検算】 ①差圧値（80 Pa）から漏れ量を算出する
②漏れ量から孔径を算出し、Φ10 μm になるか確認する

$$Q = \frac{Q'_{CF}}{\sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\sqrt{\frac{Q'_{CF}}{Q_{VL} \times \left(Q'_{CF} / \sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\right)^2}}} + Q_M \frac{1 + \sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}{1 + 1.235\sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}$$

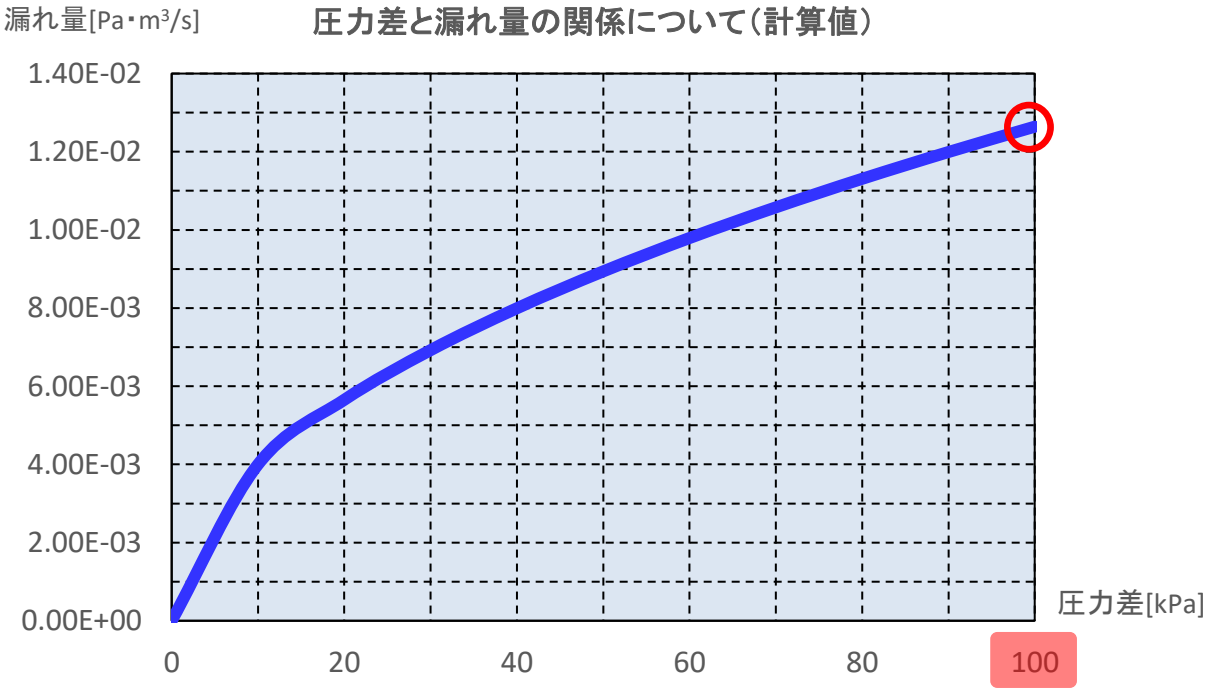
・・・ 産総研 修正クヌーセン式

修正クヌーセン式の論文2019 参照

▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

バイアル瓶

1　クラック（実欠陥）の入ったバイアル瓶のエアリークテストを行い圧力・流量の特性を計測する



クラックや孔がいくつあるかわからないが、圧力差100 kPa のときの漏れ量は **約1.25E−02** となることがわかる。

JP18参考情報（案）参照

▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

バイアル瓶

2　圧力・流量特性より、漏れ孔を算出

⇒ d：孔径　L：孔長　N：孔数（ここでは1個として想定）

※Nは、クラックや孔の数のこと。下記の式には使わないが、孔の経路の数は欠陥を考える際の重要なファクター。

$$Q = \frac{Q'_{CF}}{\sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\sqrt{\frac{Q'_{CF}}{Q_{VL} \times \left(Q'_{CF} / \sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\right)^2}}} + Q_M \frac{1 + \sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}{1 + 1.235\sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}$$

・・・ 産総研 修正クヌーセン式

算出した孔径（理論値）　孔径：Φ5 μm

修正クヌーセン式の論文2019/JP18参考情報（案）参照

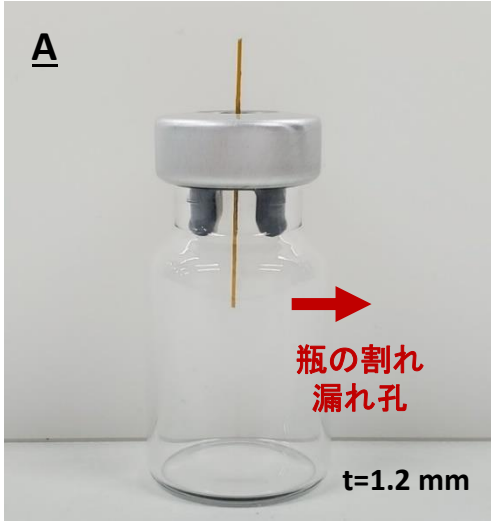
▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

バイアル瓶

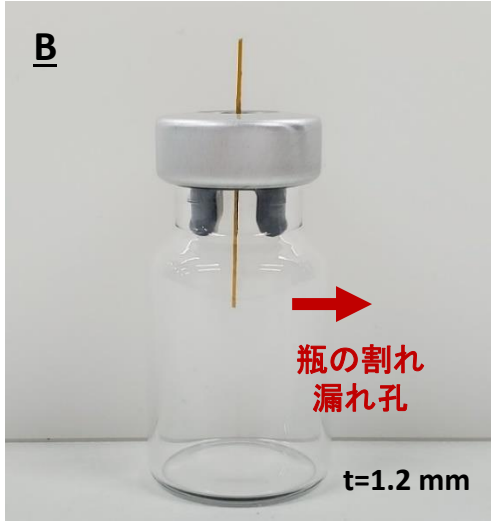
3　**擬似欠陥を選定（ピンホール・キャピラリ）**

ここでは、キャピラリ L：1.2 mm を使用

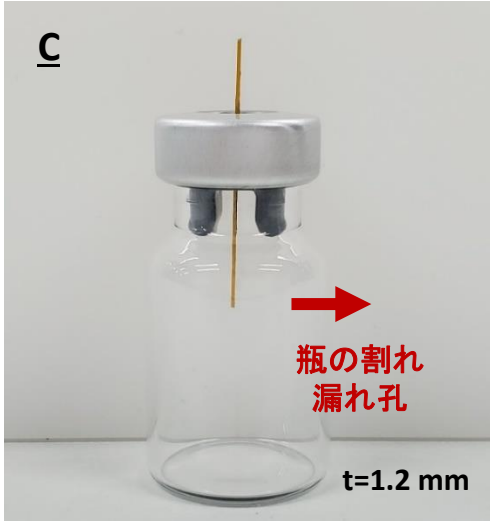
擬似欠陥を取り付けて不良品サンプル（陽性対照）を作る



キャピラリ Φ1 µm



キャピラリ Φ5 µm



キャピラリ Φ10 µm

※写真のキャピラリは、説明用に長くカットして撮影していますが、実際の検査では必要な長さをカットして使います。

▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

バイアル瓶

4 近似欠陥による細菌・水蒸気・酸素侵入量をそれぞれ算出

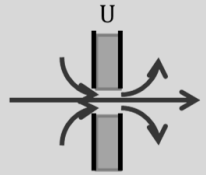
Φ1 μm の拡散量	Φ5 μm の拡散量	Φ10 μm の拡散量
理論上 ○	理論上 ○	理論上 × ⇒ 不良品

許容できる孔径サイズの候補　Φ1, 5 μm のいずれか

⇒ 2 で求めた孔径は Φ5 μm

【検証】

細菌・ガス侵入試験または安定性試験により、設定値の妥当性を評価



円筒孔ピンホールモデル

$$Q = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D} \cdot \Delta c$$

Q:気体の拡散量 [mol/s]　※気体は、主に水蒸気・酸素
Δc:気体の濃度差
U:拡散コンダクタンス [m^3/s]
Dm:相互拡散係数 [m^3/s]
D :漏れ孔の内径
L:漏れ孔の長さ

・・・ フクダ　拡散式

Patent Pending

気体の拡散量の論文2019/JP18参考情報（案）参照

▶ Case 3　不良品の欠陥（実欠陥）から設定する

バイアル瓶

5　理論上許容できる孔径 Φ5 μm を装着した試験サンプルの漏れ量を確認
エアリークテストにて、差圧値を測定する　→　漏れ量を確認する

最大許容漏れ限度を決定

最大許容漏れ限度　孔径：Φ5 μm

【検算】 ①差圧値（50 Pa）から漏れ量を算出する
②漏れ量から孔径を算出し、Φ5 μm になるか確認する

$$Q = \frac{Q'_{CF}}{\sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}} + Q_M \frac{1 + \sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}{1 + 1.235\sqrt{\frac{M}{RT}}\frac{d\bar{p}}{\eta}}$$

$$\sqrt{\frac{Q'_{CF}}{Q_{VL} \times \left(Q'_{CF} / \sqrt{\left(\frac{Q'_{CF}}{Q_{TB}}\right)^2 + 1}\right)^2}}$$

・・・ 産総研 修正クヌーセン式

修正クヌーセン式の論文2019/JP18参考情報（案）参照

漏れ孔と気体の拡散量及び漏れ量の指標

各種基準孔径に対する『 気体の拡散量・漏れ量・細菌侵入など』をまとめた

1 試験条件

表1	圧力 [kPa abs]	温度 [℃]	湿度 [% RH]	大気成分[vol %]			質量[g/mol]					参考文献
				窒素濃度 [vol %]	酸素濃度 [vol %]	水蒸気濃度 [vol %]	空気 [g/mol]	酸素 [g/mol]	窒素 [g/mol]	ヘリウム [g/mol]	水[g/mol]	
基本条件 A	101.325	25	60	78.08	20.95	1.88	28.96	32.00	28.02	4.00	18.02	・理科年表 ・USP<1207> ・PMDA ガイドライン

表2		入口（外側）状態					出口（内側）状態					参考文献
試験する気体の種類		温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [vol %]	窒素濃度 [vol %]	圧力 [kPa abs]	温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [% RH]	窒素濃度 [% RH]	圧力 [kPa abs]	
拡散量	水蒸気移動量	A					A	0	A			・PMDA 安定性試験ガイドライン
拡散量	酸素移動量	A					A		0	100	A	–
漏れ量	空気漏れ量	A					A				0.133322	・USP<1207>
漏れ量	ヘリウム漏れ量	A	0	0	0	A ※1	A ※1	0	0	0	≈0	–
–	細菌（微生物）移動量	試験手順・条件・方法が規定されていない（調査中）										

※1：真空状態で行うヘリウム漏れ試験は、濃度が場所によって異なり、ヘリウムガス濃度が100→0 %となります。詳しい説明は、この資料では省略します。

修正クヌーセン式の論文2019/気体の拡散量の論文2019 参照

各種基準孔径に対する『 気体の拡散量・漏れ量・細菌侵入など』をまとめた

2 漏れ孔と気体の拡散量及び漏れ量の指標

表3			包装によるバリア対象物質 **特定の気体の拡散量の理論から算出した参考値			完全性評価 置換対象物質 **試験方法を切り換えるときの漏れ量の参考値		
孔の形状			水蒸気	酸素	細菌（微生物）	エア Air		ヘリウム He
USP<1207> # 行番号	孔径Φ [μm]	孔長L [μm]	移動量 [g/year]	移動量 [std・cm^3/year]	定性的試験 実証結果 移動[有/無]	**参考 厚み無し USP<1207> [std・cm^3/s]	移動量 [std・cm^3/s]	
1	0.1	0.5	1.4.E-04	1.7.E+00	調査中	1.4.E-06	1.5.E-07	4.2.E-07
2	0.2	0.5	4.9.E-04	5.9.E+00		—	1.1.E-06	2.7.E-06
2	0.3	0.5	9.9.E-04	1.2.E+01		—	3.3.E-06	7.9.E-06
3	1.0	5.0	1.4.E-03	1.7.E+01		1.4.E-04	2.4.E-05	4.7.E-05
4	5.0	15.0	1.1.E-02	1.3.E+02		3.6.E-03	2.2.E-03	3.3.E-03
4	10.0	15.0	3.5.E-02	4.2.E+02		1.4.E-02	1.2.E-02	2.8.E-02
5	20.0	15.0	1.0.E-01	1.3.E+03		—	4.9.E-02	1.4.E-01
6	50.0	15.0	3.7.E-01	4.5.E+03		3.6.E-01	3.1.E-01	8.9.E-01

※USP<1207>には、孔の厚みの記載なし

修正クヌーセン式の論文2019/気体の拡散量の論文2019/JP18参考情報（案）参照

3種類の表の見方

気体の拡散量・漏れ量を求めるときの周囲環境の条件を 1 の表1,2のとおりに定義し、「気体の拡散式・修正クヌーセン式」を利用して算出したものを 2 の表3に漏れ試験の指標として整理した

表1
大気圧下で試験をするため圧力・温度・湿度・大気成分・気体のモル質量をまとめた表

表1	圧力 [kPa abs]	温度 [℃]	湿度 [% RH]	大気成分[vol %]			質量[g/mol]					参考文献
				窒素濃度 [vol %]	酸素濃度 [vol %]	水蒸気濃度 [vol %]	空気 [g/mol]	酸素 [g/mol]	窒素 [g/mol]	ヘリウム [g/mol]	水 [g/mol]	
基本条件 A	101.325	25	60	78.08	20.95	1.88	28.96	32.00	28.02	4.00	18.02	・理科年表 ・USP<1207> ・PMDA ガイドライン

A は、表1の数値を適用

表2
試験する気体の種類ごとに表1で設定した基本条件のもとで試験をするため、孔の経路（管路）の入口側と出口側の数値を表2としてまとめた

表2		入口（外側）状態					出口（内側）状態					参考文献
試験する気体の種類		温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [vol %]	窒素濃度 [vol %]	圧力 [kPa abs]	温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [% RH]	窒素濃度 [% RH]	圧力 [kPa abs]	
拡散量	水蒸気移動量	A	A	A	A	A	A	0	A	A	A	・PMDA 安定性試験ガイドライン
拡散量	酸素移動量	A	A	A	A	A	A	A	0	100	A	–
漏れ量	空気漏れ量	A	A	A	A	A	A	A	A	A	0.133322	・USP<1207>
漏れ量	ヘリウム漏れ量	A	0	0	0	A ※1	A ※1	0	0	0	≈0	–
–	細菌（微生物）移動量	試験手順・条件・方法が規定されていない（調査中）										

【補足】
**水蒸気移動量　湿度0% RH は乾燥剤入りの想定
**酸素移動量　酸素濃度0% RH は脱酸素剤入りの想定

3種類の表の見方

気体の拡散量・漏れ量を求めるときの周囲環境の条件を 1 の表1,2のとおりに定義し、「気体の拡散式・修正クヌーセン式」を利用して算出したものを 2 の表3に漏れ試験の指標として整理した

表3
表1,2の条件で試験し、該当の理論式にて算出した結果をまとめた表
孔の形状に対して各要素が一覧になるように整理した

- 気体の拡散量の式を適用し、水蒸気・酸素の移動量を算出
- 修正クヌーセン式を適用し、エア・ヘリウムの漏れ量を算出
- 参考用としてUSP<1207>の数値を合わせて記載した

表3			包装によるバリア対象物質 **特定の気体の拡散量の理論から算出した参考値			完全性評価置換対象物質 **試験方法を切り換えるときの漏れ量の参考値		
孔の形状			水蒸気	酸素	細菌（微生物）	エア Air		ヘリウム He
USP<1207> # 行番号	孔径Φ [μm]	孔長L [μm]	移動量 [g/year]	移動量 [std・cm³/year]	定性的試験 実証結果 移動[有/無]	**参考 厚み無し USP<1207> [std・cm³/s]	移動量 [std・cm³/s]	
1	0.1	0.5	1.4.E-04	1.7.E+00	調査中	1.4.E-06	1.5.E-07	4.2.E-07
2	0.2	0.5	4.9.E-04	5.9.E+00		—	1.1.E-06	2.7.E-06
2	0.3	0.5	9.9.E-04	1.2.E+01		—	3.3.E-06	7.9.E-06
3	1.0	5.0	1.4.E-03	1.7.E+01		1.4.E-04	2.4.E-05	4.7.E-05
4	5.0	15.0	1.1.E-02	1.3.E+02		3.6.E-03	2.2.E-03	3.3.E-03
4	10.0	15.0	3.5.E-02	4.2.E+02		1.4.E-02	1.2.E-02	2.8.E-02
5	20.0	15.0	1.0.E-01	1.3.E+03		—	4.9.E-02	1.4.E-01
6	50.0	15.0	3.7.E-01	4.5.E+03		3.6.E-01	3.1.E-01	8.9.E-01

※USP<1207>には、孔の厚みの記載なし

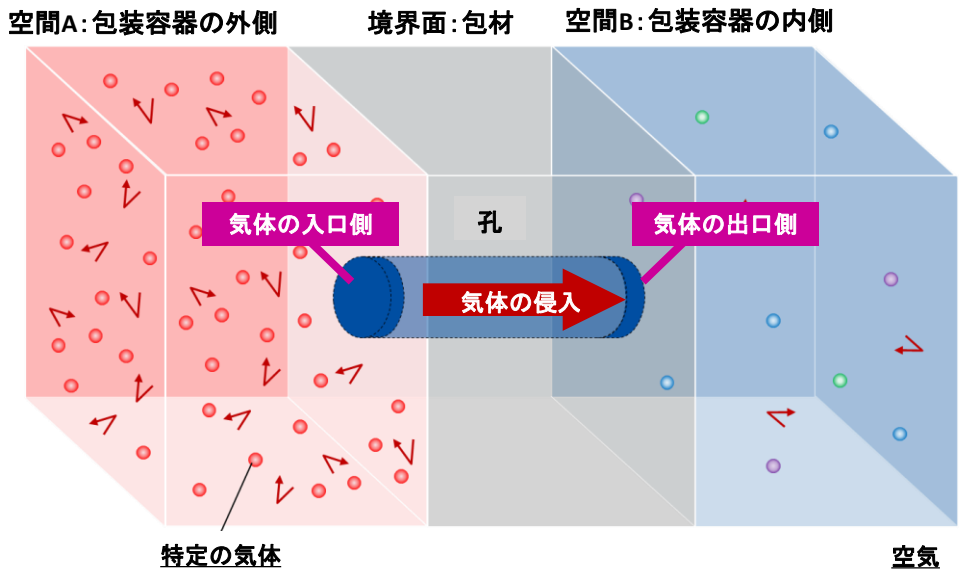
【 補足 】用語説明（表2について）

「入口・出口」とは
気体が孔の経路（管路）を移動するときに、管路の入口と出口について試験環境および気体の状態を表2のように定義するという意味

表2		入口（外側）状態					出口（内側）状態					参考文献
試験する気体の種類		温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [vol %]	窒素濃度 [vol %]	圧力 [kPa abs]	温度 [℃]	湿度 [% RH]	酸素濃度 [% RH]	窒素濃度 [% RH]	圧力 [kPa abs]	
拡散量	水蒸気移動量	A					A	0	A			・PMDA 安定性試験ガイドライン
拡散量	酸素移動量	A					A		0	100	A	–
漏れ量	空気漏れ量	A					A				0.133322	・USP<1207>
漏れ量	ヘリウム漏れ量	A	0	0	0	A ※1	A ※1	0	0	0	≈0	–
–	細菌（微生物）移動量	試験手順・条件・方法が規定されていない（調査中）										

例　気体の拡散現象
気体が包装容器に侵入するとき気体の入口側から包装容器に生じた欠陥（孔）を移動し、包装容器に侵入する

孔の経路（管路）　例：気体の拡散現象より ※拡散現象の詳細はシリーズ④にて紹介



製剤設計と漏れ試験法の選定

- すべての包装容器に対して共通して使える検査装置は存在しない
- 検査したい医薬品包装ごとに、適切な試験方法を確認して適合した検査装置を利用
- 『漏れ孔と気体の拡散量及び漏れ量の指標』 を活用

それぞれの医薬品包装に対する
<u>妥当な完全性評価が可能</u>

医薬品包装の完全性評価シリーズ④

＜理論編＞

漏れの理論と計算式の解説

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

「漏れ孔と気体の拡散量」の理論を理解する

- 『シリーズ③ ＜理論編＞最大許容漏れ限度の設定』にて紹介した「気体の拡散量」の考え方と式の概要を説明する

- 製剤の設計の条件としてあらかじめ決まっている許容量に対して、気体の拡散量の計算をする際に計算式を利用する
⇒どれくらいバリア性があればいいのか

- 漏れ孔に対する気体の拡散量を算出する
→ 水蒸気侵入量・酸素侵入量

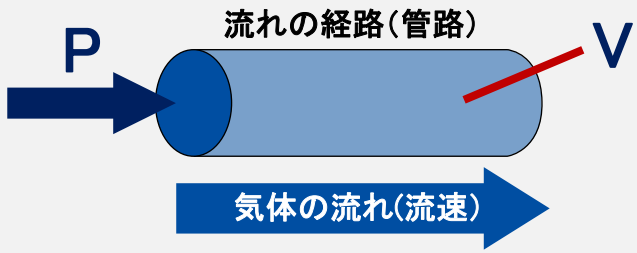
ここでは詳しい導出方法は省略し、
基本的な内容を説明します

「漏れ」の基本
―漏れ量と欠陥の長さ―

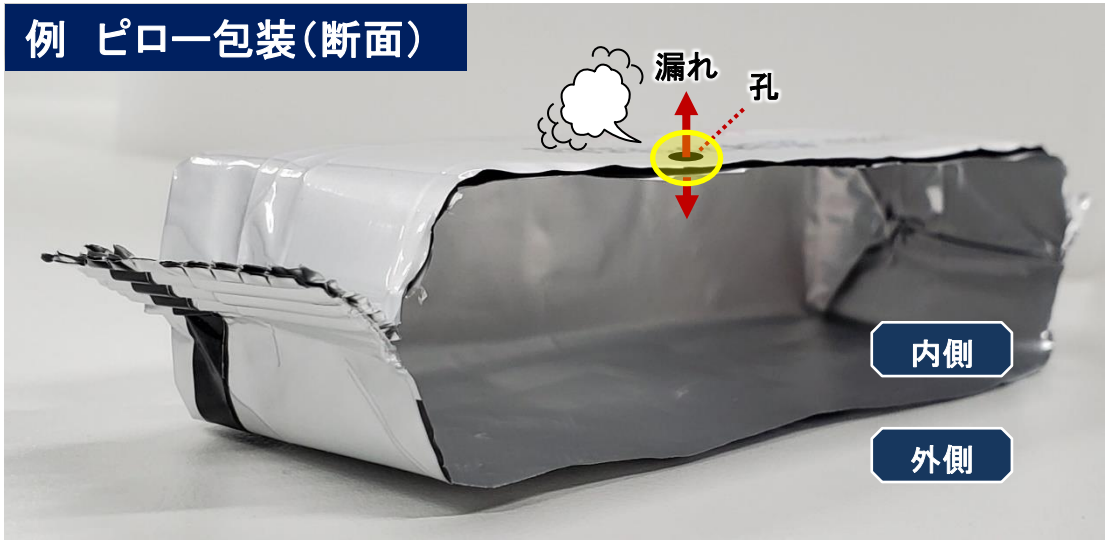
「漏れ」とは

● 境界面両側の圧力差または濃度差によって気体が移動する現象

気体の漏れモデル



例　ピロー包装（断面）



気体の漏れ量

$$漏れ量 = \frac{ガス量\{圧力 \times 体積\}}{時間}$$

$$Q = \frac{(P_1 - P_2) \cdot V}{t \cdot P_0}$$

- Q ：漏れ量 [m^3/s]
- P_0 ：大気圧 [Pa]
- P_1 ：初期内部圧力 [Pa]
- P_2 ：t秒後の内部圧力 [Pa]
- V ：サンプル内容積 [m^3]
- t ：経過時間 [s]

★ポイント　この資料では、漏れの「拡散現象」に注目します

ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

漏れ試験 Ⅰ,Ⅱ 参照

「漏れ」を知るためには、どんな要素が必要なのか

- 欠陥形状　孔径、孔長、孔の数
- 温度、時間、圧力、試験条件、気体・包材の種類
- 流体の状態（流れる速度、粘性など）
- 計算式（各要素を得るための計算式）
- 実験装置、サンプル（良品・不良品）

・・・など、多くの要素を総合的に加味して判断

この資料では、「拡散量とモデル式」に着目して説明します。

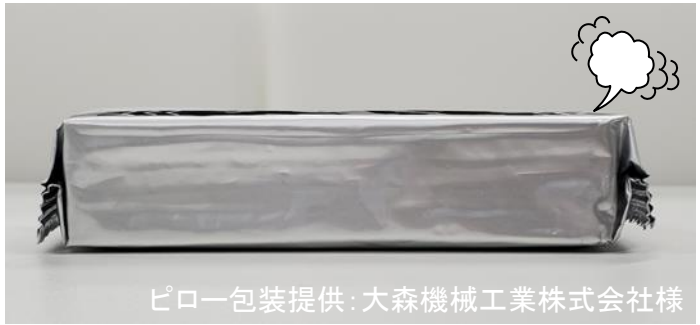
※その他について詳しく知りたい方は、お問い合わせください。

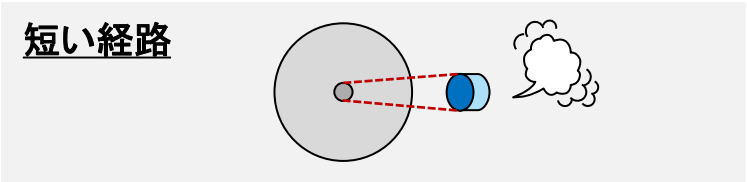
★ポイント　どのくらいの欠陥があるのか？

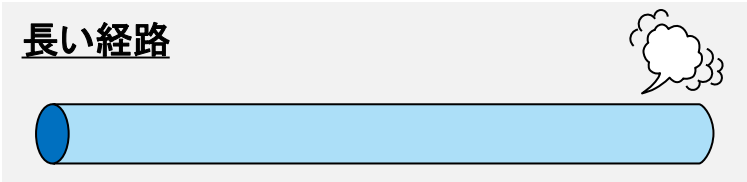
「欠陥」は、合否判定値となる「小さい孔」

↓

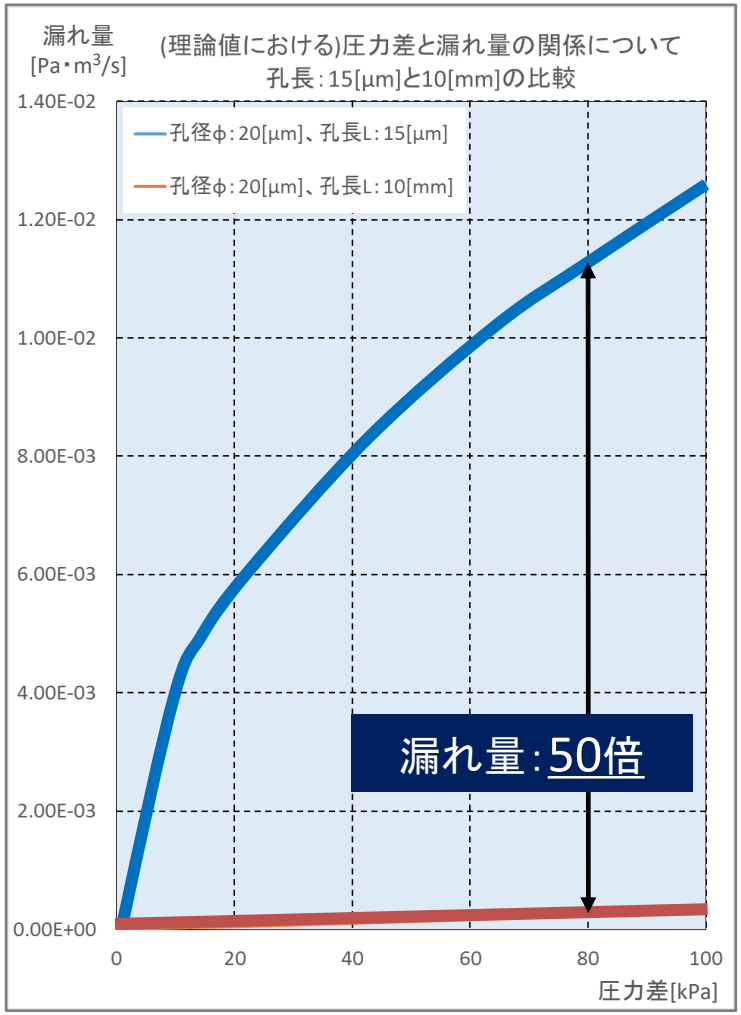
欠陥内を移動する「気体の流れやすさ」を知ることは
欠陥を推定するための必要条件

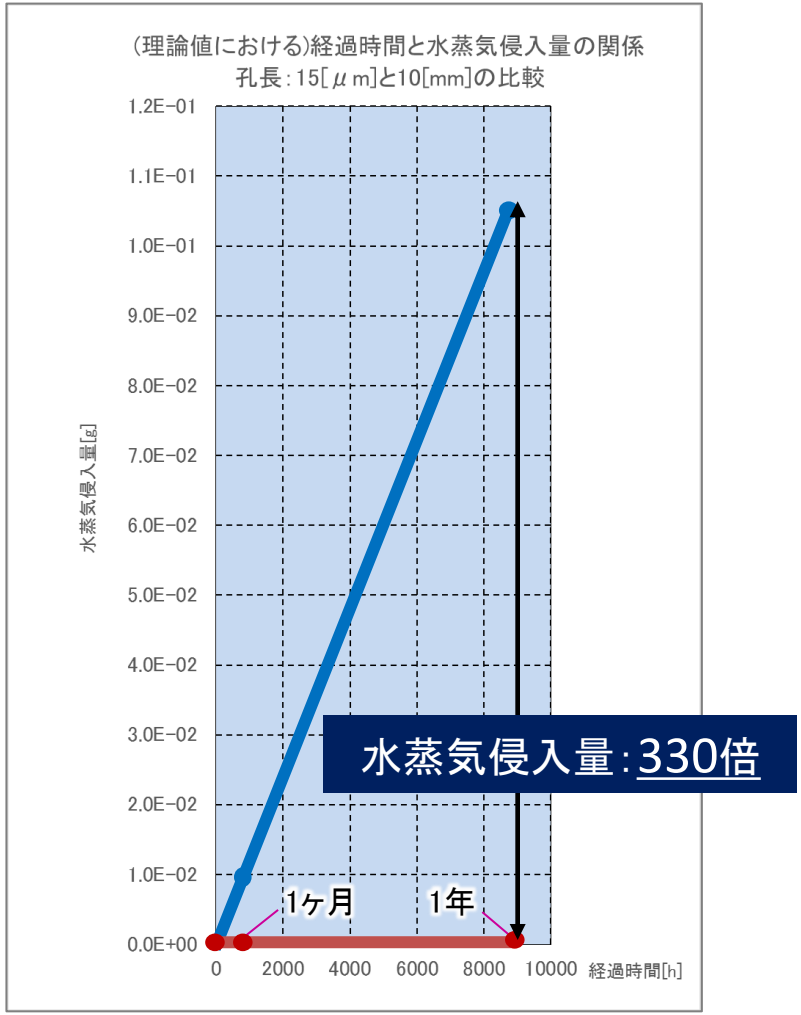

ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様





欠陥の形状によって気体の流れやすさが異なる





孔長 L 10 μm と 15 μm を比較（長さの比率は 670倍）

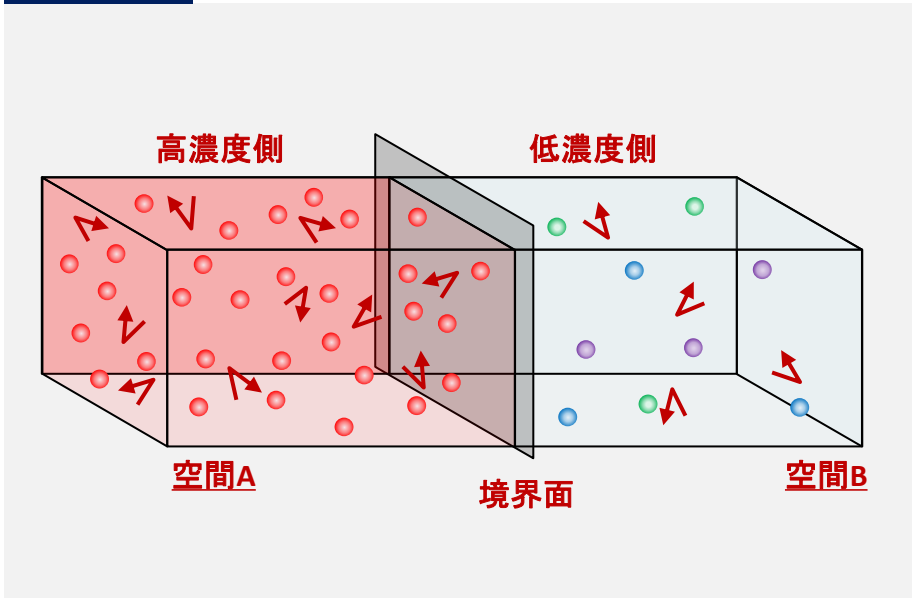
孔径が同じでも孔の長さにより漏れ量・水蒸気侵入量は大きく異なる

拡散現象について

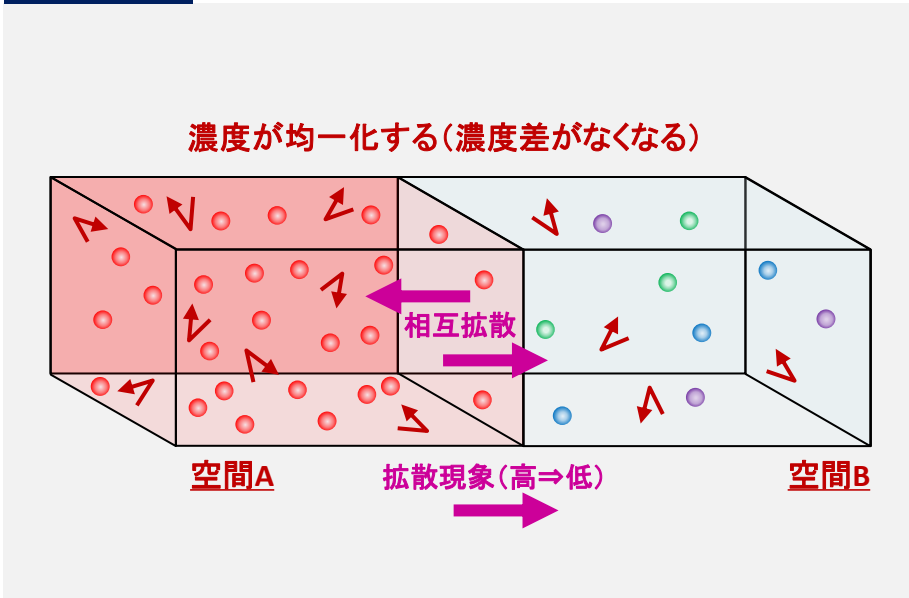
「濃度差による拡散現象」のメカニズム

拡散現象	気体の濃度が高い方から低い方へ移動して広がり、均一になる現象のことを指す。このとき、圧力差はないものとする。
相互拡散	拡散現象の際に、気体が「空間A⇒B、B⇒A」へ相互に移動し両者が混じりあう現象のことを指す。

移動前



移動後



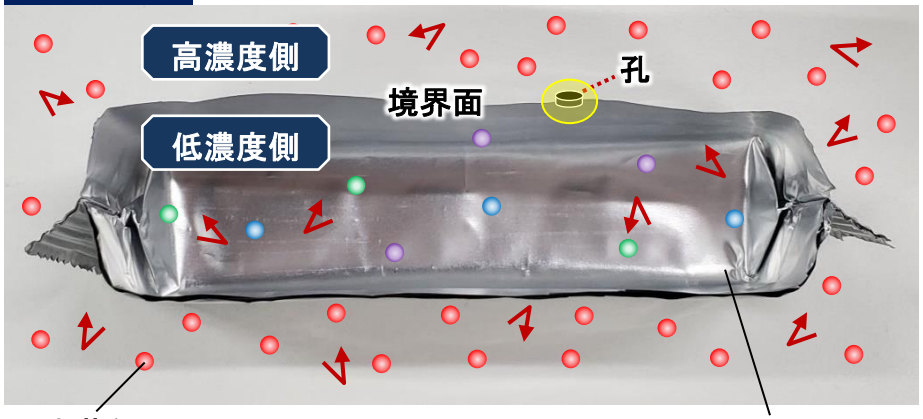
※固体・液体にも拡散現象は存在しますが関係ないためここでは「気体の拡散現象」についてのみ記載しています。

※空間Aには別の気体も存在しますが、この資料では特定の気体のみイラスト化し、その他の空気中の気体は省略しています。

包装容器に生じる「拡散現象」 例　ピロー包装（中身無し）

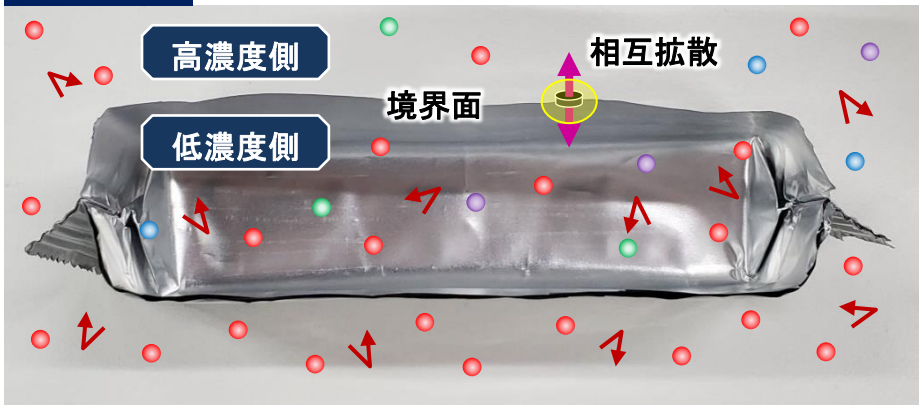
- 条件：大気圧下・包装容器内外の圧力差なし
  ピロー包装に孔がある
  外側に高濃度の気体・内側に低濃度の気体がある
- 拡散現象が生じると・・・
  包装容器内外の濃度が均一になるまで
  高濃度側から低濃度側へ気体が移動する

移動前



例 孔が開いているピロー包装が湿気の多い部屋にある

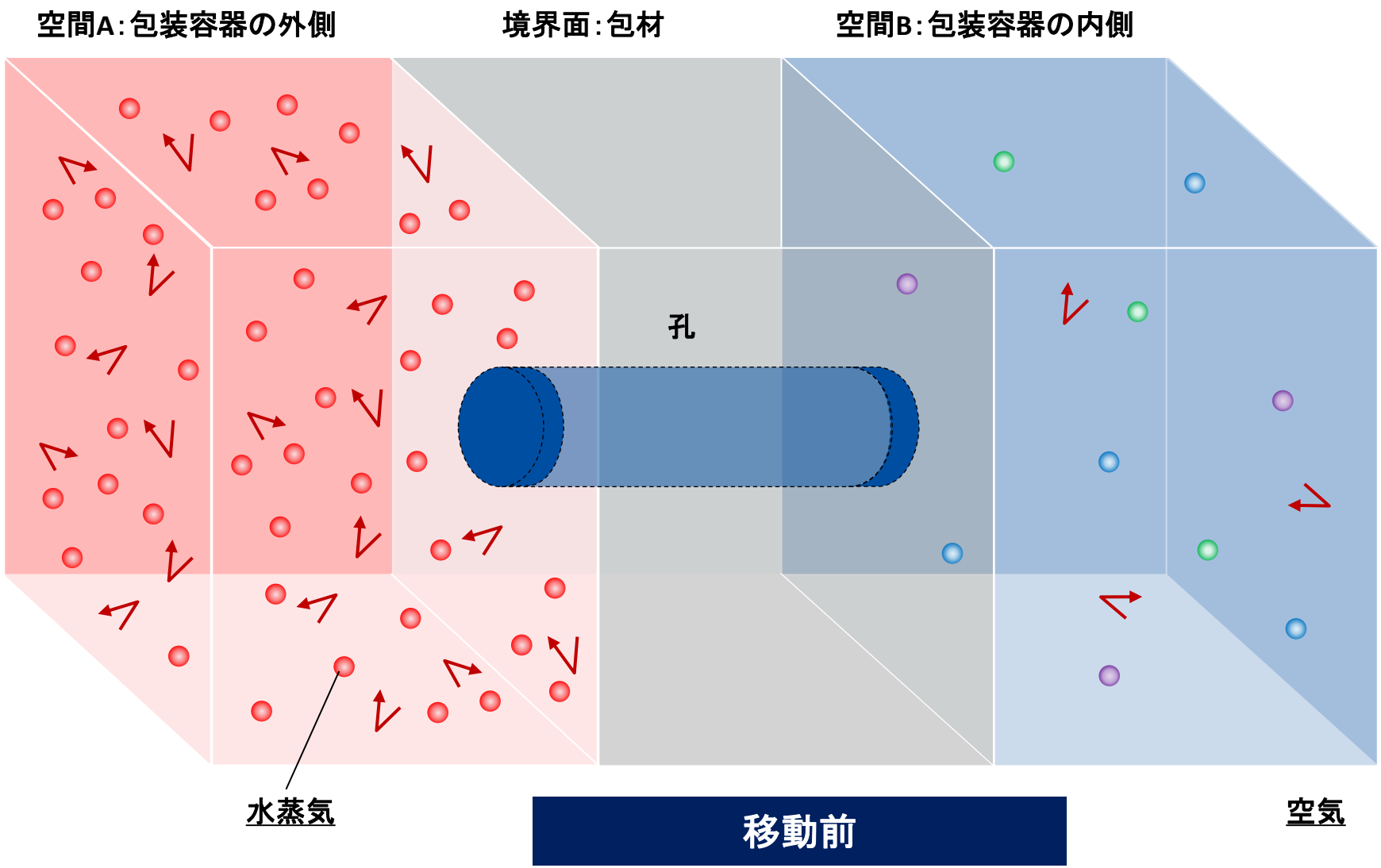
移動後



ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

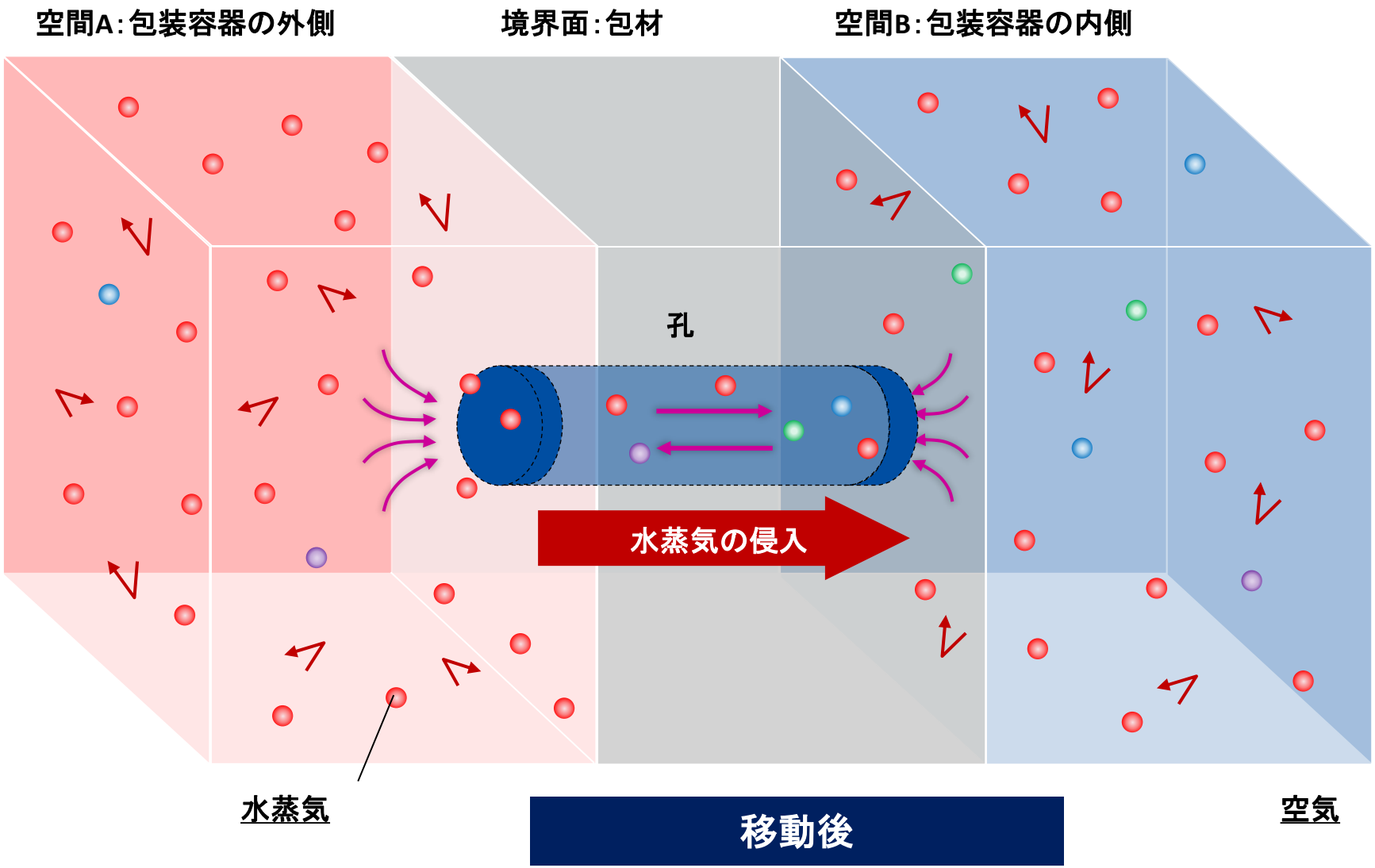
ピロー包装の内側に水蒸気が拡散し、湿気が生じる

拡散現象により水蒸気が侵入するメカニズム



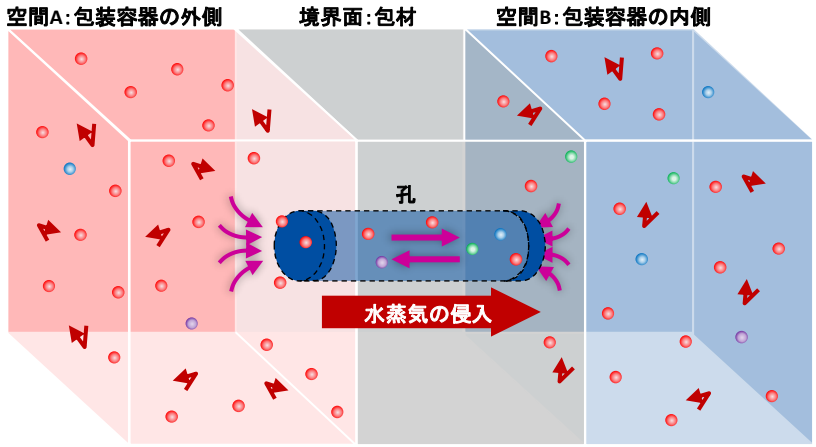
※気体の流れは、流れている場所により性質が異なるが、ここでは大枠のイメージを掴むため細かい説明は省略する。

拡散現象により水蒸気が侵入するメカニズム



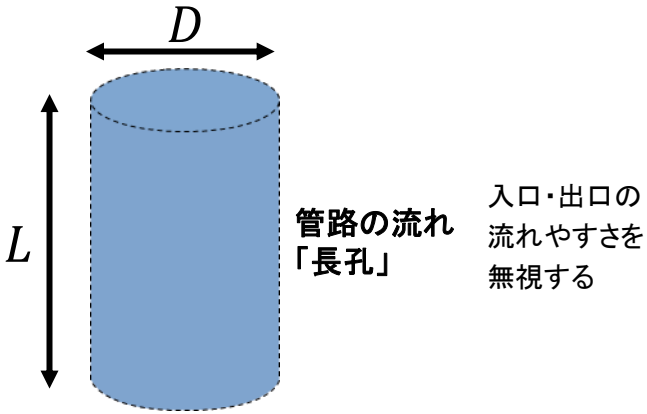
※気体の流れは、流れている場所により性質が異なるが、ここでは大枠のイメージを掴むため細かい説明は省略する。

気体の流れやすさに対する考え方とモデル式



気体の流れ・孔の長さを細かく考慮しない

フィックの法則を使った一般論

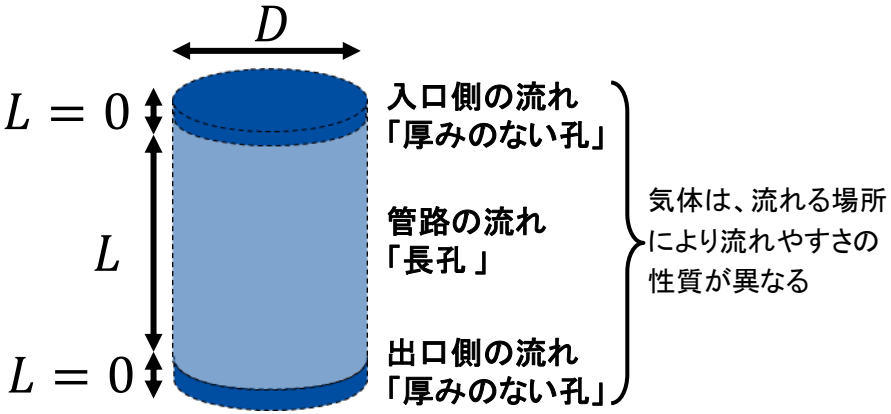


ひとまとまりの流れとして考える

このあと　Step 1　で説明

気体の流れ・孔の長さを考慮する

フクダで導出した拡散式のモデル



それぞれの流れを組み合わせて考える

このあと　Step 2　で説明

気体の拡散量とフィックの法則

▶ Step 1　気体の拡散量（一般式）

1 気体の拡散量 Q を求める式

$$Q = A \cdot J$$

Q: 拡散量 [mol/s]
A: 欠陥孔の断面積 [m^2]
J: 流束密度 [mol/(mol･s)]

2 流速密度 J は次の式であらわされる

フィックの第一法則

$$J = Dm \cdot \frac{dc}{dx} = Dm \cdot \frac{\Delta c}{L}$$

Dm:相互拡散係数 [m^2/s]
$\frac{dc}{dx}$:気体の濃度勾配
Δc: 気体の濃度差
L: 孔の長さ

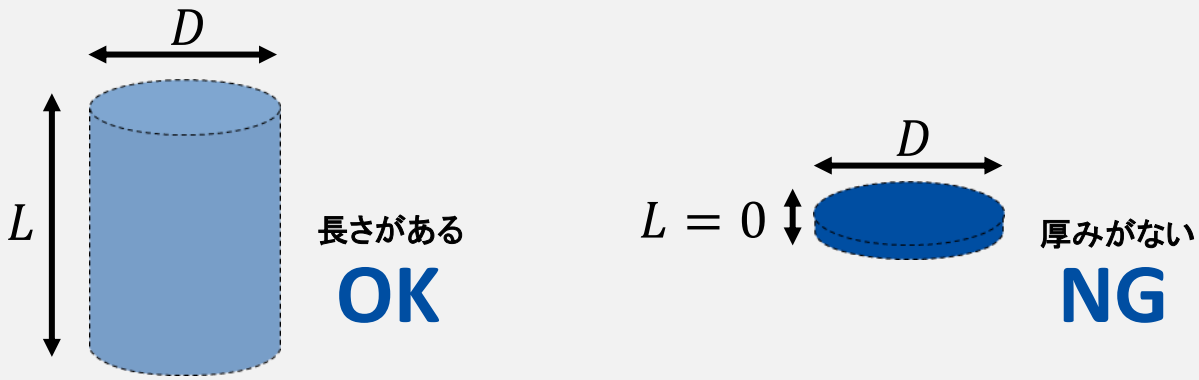
3 1 と 2 の式をまとめる（最初の式に J を代入し整理する）

$$Q = A \cdot \frac{Dm}{L} \cdot \Delta c = U \cdot \Delta c$$

U: 拡散コンダクタンス [m^3/s]
※拡散現象のしやすさをあらわす

4 式の適用条件

● 孔の長さがある場合は適しているが、厚みがない孔には適さない



● 孔長 L は、孔径 D に対して<u>およそ10倍以上必要</u>

$$L > D$$

孔の長さと孔径の関係

【問題点】孔の長さによって、実測値との誤差が大きくなる

<u>対応できる計算式が必要</u>

拡散コンダクタンスUを求めるには、Lが重要な要素となる

※気体の流れは、流れている場所により性質が異なるが、ここでは大枠のイメージを掴むため細かい説明は省略する。

フクダで導出した拡散式
—円筒孔ピンホールモデル式—

▶ Step 2　気体の拡散量（フクダで導出した拡散式）

1　Step 1 の一般式（フィックの法則）

$$Q = A \cdot \frac{Dm}{L} \cdot \Delta c = U \cdot \Delta c$$

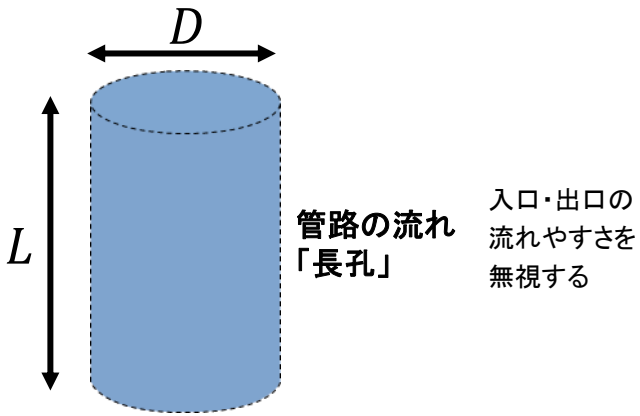
U: 拡散コンダクタンス [m^3/s]

※拡散現象のしやすさをあらわす

2　問題点を解決するため、気体の流れの状態を考慮してUを求める

気体の流れ・孔の長さを細かく考慮しない

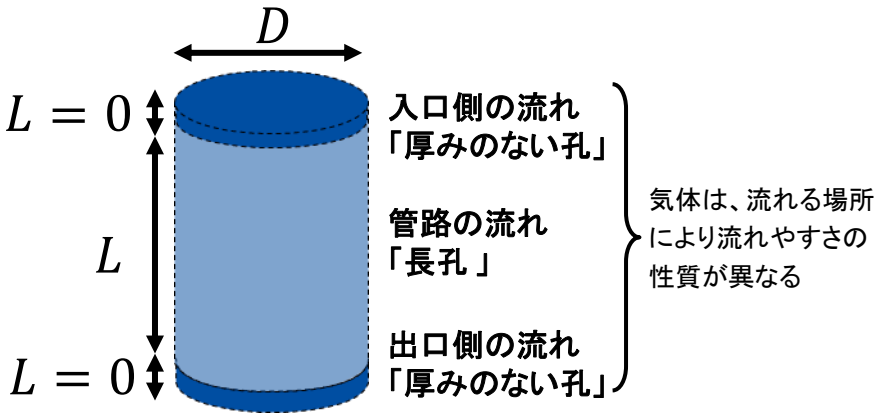
フィックの法則を使った一般論



ひとまとまりの流れとして考える

気体の流れ・孔の長さを考慮する

フクダで導出した拡散式のモデル



それぞれの流れを組み合わせて考える

3 孔の長さを考慮した拡散コンダクタンス U をそれぞれ求める

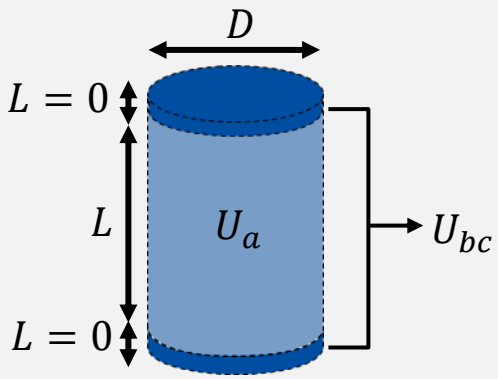
それぞれの拡散コンダクタンス

$$U_a = \frac{D_m}{L} \cdot A = \frac{\pi D^2}{4L} \cdot Dm$$

管路の流れ
「長孔」

$$U_{bc} = D_m \cdot D$$

入口側・出口側の流れ
「厚みのない孔」

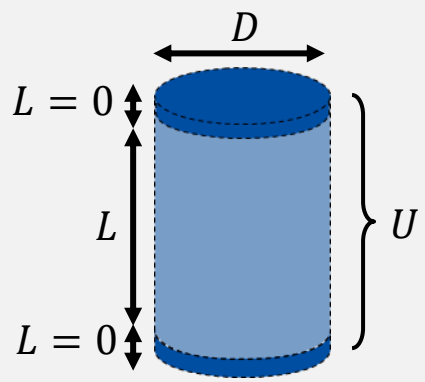


4 これらをひとつにまとめる

円筒孔の拡散コンダクタンス

$$U = \frac{1}{U_a + U_{bc}} = \frac{Dm}{\left(\frac{4L}{\pi D^2}\right) + \left(\frac{1}{D}\right)}$$

$$= Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D}$$



※拡散コンダクタンスは、足し合わせてまとめることができる。

気体の拡散量の論文2019 参照

5 一般式に 4 で求めた拡散コンダクタンス U を代入し整理する

気体の拡散量（一般式）

$$Q = U \cdot \Delta c$$

円筒孔の拡散コンダクタンス

$$U = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D}$$

6 これらをひとつにまとめ気体の拡散量を求める式を導出する

気体の拡散量・円筒孔ピンホールモデル式

$$Q = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D} \cdot \Delta c$$

・・・ フクダ 拡散式 Patent Pending

※拡散量 Q は、注目する気体（水蒸気・酸素）の拡散量

新しい理論式を導出 <u>実測値と計算値の誤差に対応</u>

気体の拡散量の論文2019 参照

気体の拡散量　検証実験

―フィックの法則と円筒孔ピンホールモデル式の比較―

気体の拡散量　検証実験

目的　フクダで導出した式が妥当かどうか検証する
内容　水蒸気侵入量を測定し、実測値と計算値の誤差を確認する
気体：水蒸気
サンプル：バイアル瓶（吸湿剤入）

検証実験の手順

1. バイアル瓶にピンホールを貼り付ける
2. 試験サンプルを恒温恒湿槽に入れて一定温度で加湿
（拡散現象を人工的に発生させる）
3. 一定時間ごとに水蒸気侵入量を確認する（質量変化として測定）

検証実験の試験条件

● 恒温恒湿槽の試験条件は、医薬品におけるガイドラインを参考に決定

参考URL：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

試験条件	設定値
温度	40 ℃
湿度	75 %
測定までの時間	1000時間以上

検証実験の手順 1

検証実験用の近似欠陥　バイアル瓶

ピンホールなし

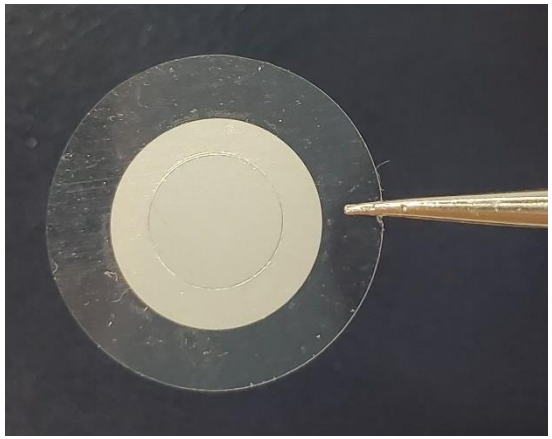
ピンホールあり

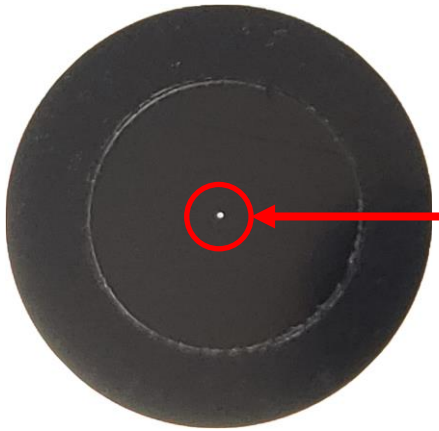
※ガラス製の蓋を接着剤にて密封しています。

使用したピンホール（孔の直径と長さ）

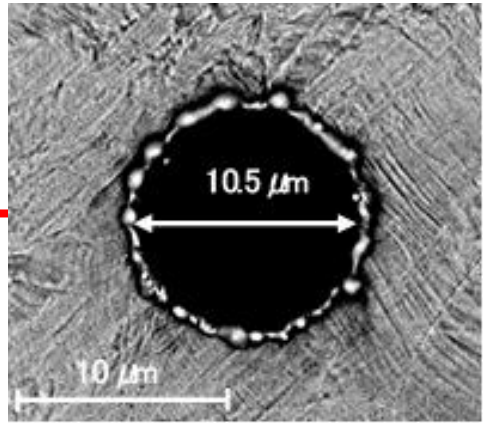
項目	サイズ・材質
孔径 ΦD μm	5, 10, 20, 50 ＜4種類＞
孔長 L μm	15
材質	ステンレス

ピンホール





SEM画像



検証実験の手順 2 3

検証実験用の近似欠陥　バイアル瓶

水蒸気の移動前

水蒸気の移動後

※ここでは、水蒸気のみ記載しています。

検証実験の結果

● 比較する計算式（Step 1, Step 2より）

気体の拡散量・円筒孔ピンホールモデル式

$$Q = Dm \cdot \frac{\pi D^2}{4L + \pi D} \cdot \Delta c$$

A

気体の拡散量（一般式）

$$Q = U \cdot \Delta c$$

B

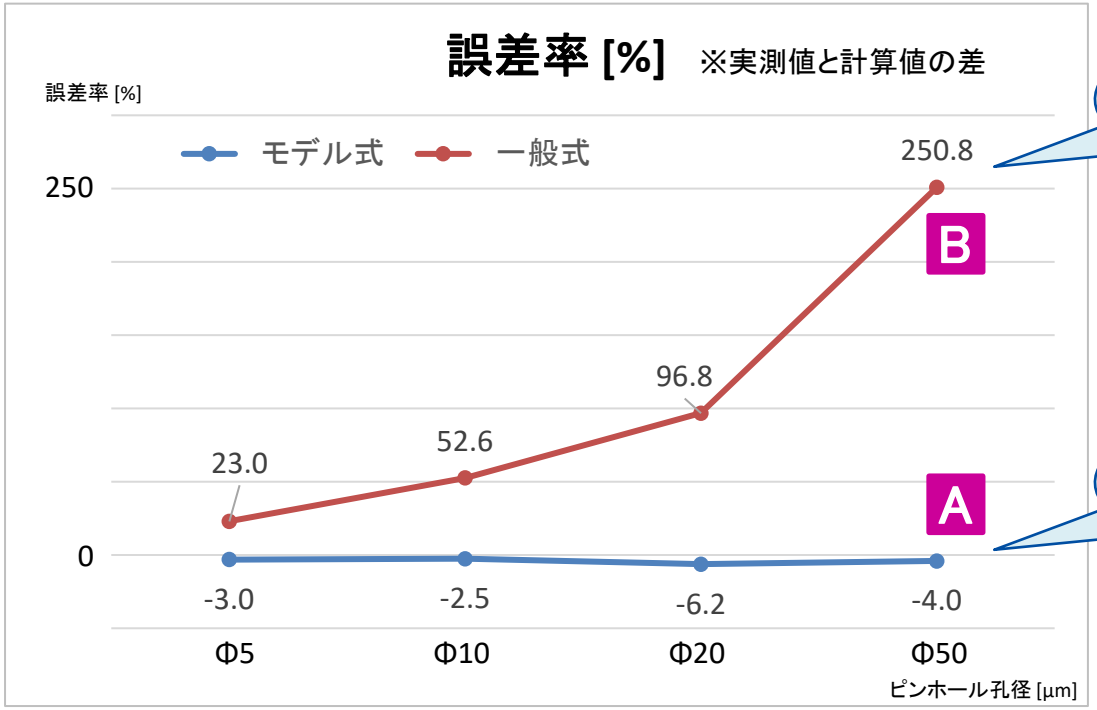
● 実験結果　実測値と計算値の誤差率を比較

表：　実測値と計算式の誤差率

孔形状	孔径 [μm]	実測値 [g/year]	計算値 [g/year]		誤差率 [%] ※実測値と計算値の差	
			モデル式 A	一般式 B	モデル式 A	一般式 B
ピンホール	5	3.45E−02	3.35E−02	4.25E−02	−3.0	23.0
	10	1.23E−01	1.20E−01	1.88E−01	−2.5	52.6
	20	3.60E−01	3.38E−01	7.09E−01	−6.2	96.8
	50	1.18E+00	1.13E+00	4.14E+00	−4.0	250.8

気体の拡散量の論文2019 参照

まとめ　検証実験結果より



差が大きい

差が小さい

● モデル式 A は、<u>実測値と計算値に大きな違いがない</u>

⇒ A は、一般式 B より、<u>実測値に近い値が算出できる</u>

計算式として妥当であることが確認できた

モデル式の活用

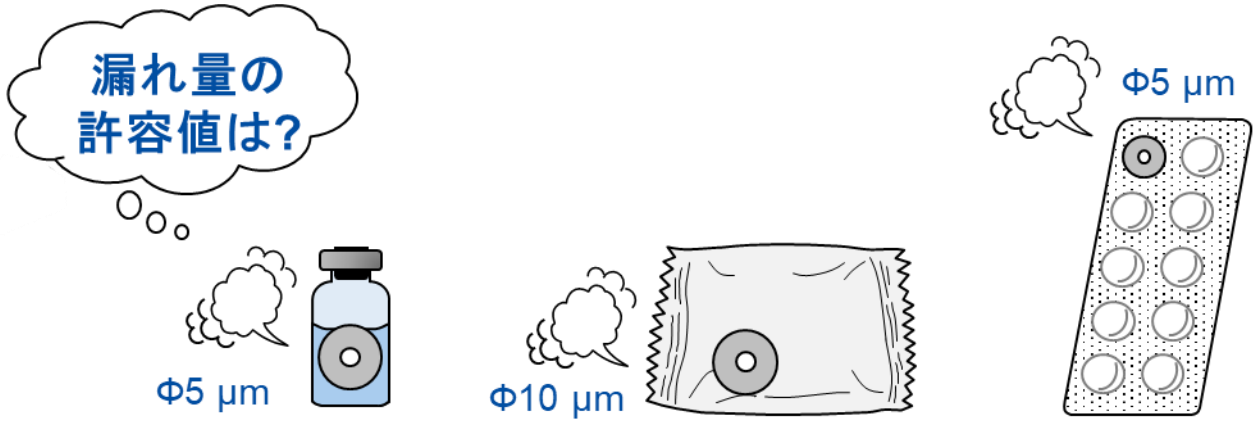
- **製剤の設計時に決まっている条件**　製剤ごとに異なる

  例　どのくらいの水蒸気が入ってはいけないか

  ⇒ 漏れ孔に対する**気体の拡散量**を算出する

  → 水蒸気侵入量・酸素侵入量

- **特定の気体の侵入量から欠陥形状を孔径として推定可能**



試験方法の選定・最大許容漏れ限度の設定
に使用することができる

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