医薬品包装の完全性評価シリーズ⑤

＜実践編＞

水没試験とエアリークテストの違い

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

医薬品包装の完全性評価
現状と問題点

不完全な医薬品包装とは･･･

（例）バイアル瓶　PTP　ピロー包装

キャップ　巻き締め不良
ゴム栓　異物噛み込み
ガラス　クラック

溶着不良･しわ

溶着不良･しわ

孔

剥がれ

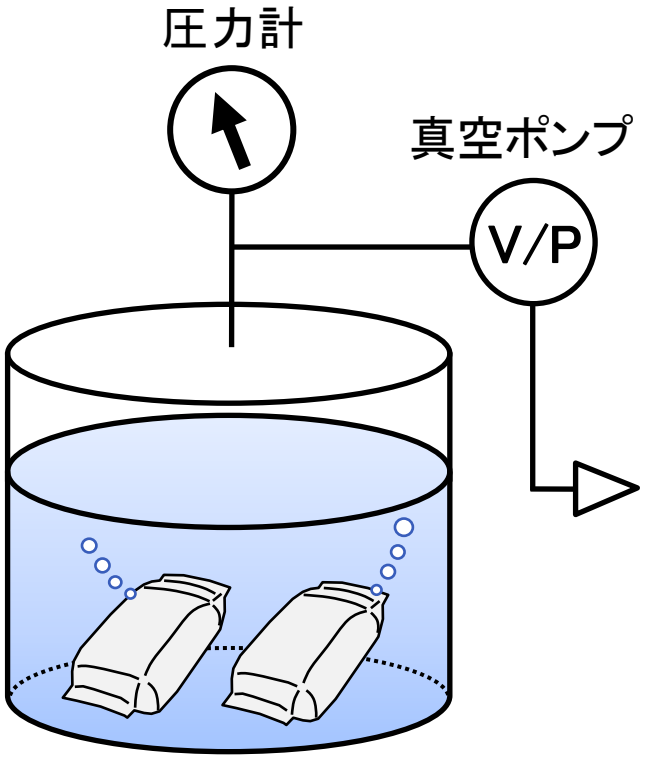
ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

製剤の保護性が失われている状態

例　防湿性･遮光性･ガスバリア性･微生物汚染防止など

▶ 試験の目的　「包装に欠陥の無いこと」を確認する

水没試験



検査の対象容器　例

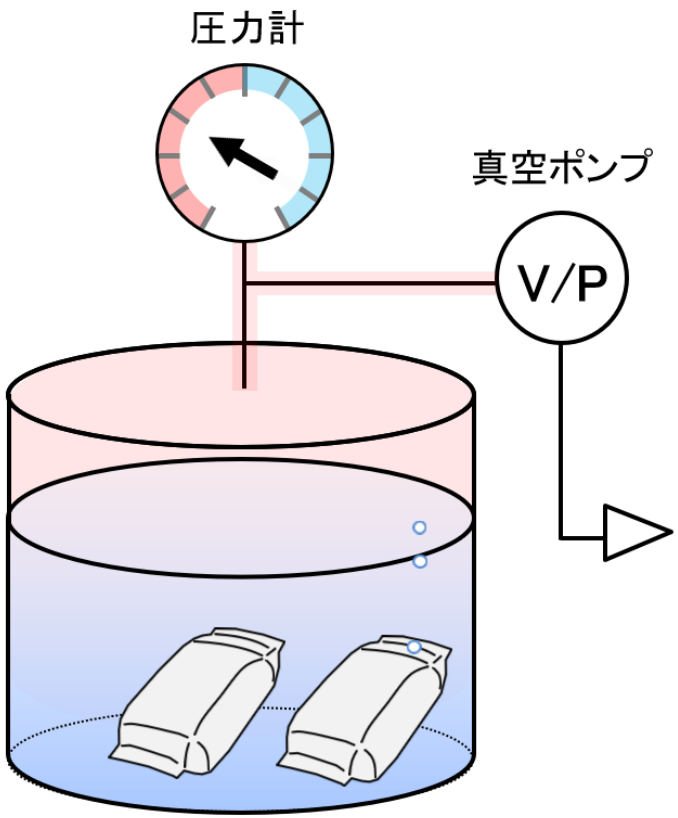
ボトル容器提供：大成化工株式会社様
ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

現在は定性的試験が主流

JIS Z 2330:2012/JIS Z 0238:1998 参照

水没試験のイメージ

▶ アニメーション



YouTube動画にてアニメーションがご覧いただけます。

JIS Z 2330:2012/JIS Z 0238:1998 参照

定性的試験の問題点

水没試験の場合

- 水没試験は破壊試験　⇒　サンプル廃棄の負荷

- 定量的な試験結果が得られない

  例　・測定条件をそろえるのが困難
  ・測定者のスキル差に依存する（判定基準の個人差）
  ・疲れや慣れによる不良品の見落とし
  ・主観的な記録しか残せない（客観性の欠如）

- 包装完全性の保証　⇒　数値化できず、抽象的な範囲のみ

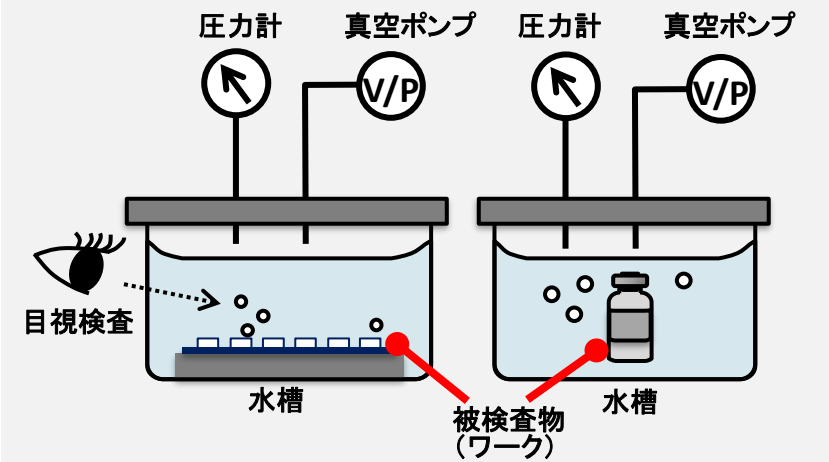
定性的試験をエアリークテストに切り換えませんか？

定性的試験から定量的試験へ
試験方法の切り換え

水没試験とエアリークテストの違い

液体 を使って検査する

水没試験



JIS Z 0238：ヒートシール軟包装袋及び半剛性容器の試験方法

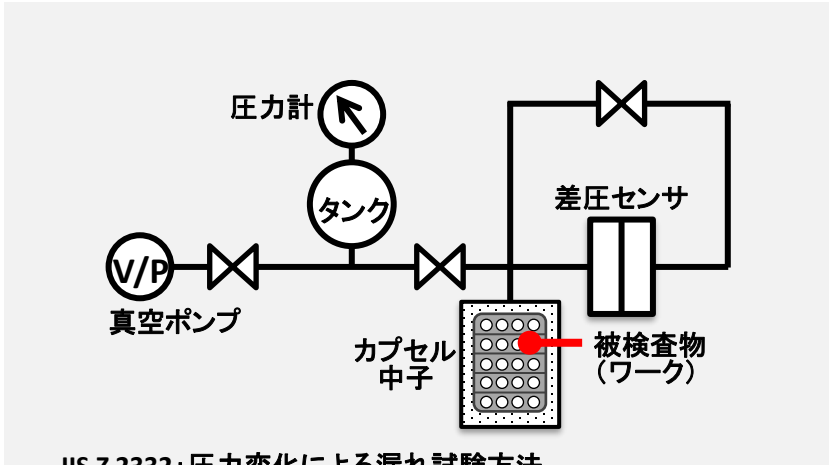
△ 水に沈めて
気泡の有無をチェック

測定者の**目視**による合否判定

切り換え

空気 を使って検査する

差圧式エアリークテスト



JIS Z 2332：圧力変化による漏れ試験方法

○ 圧縮空気を使って
空気の移動量でチェック

検査装置（**数値**）による合否判定

JIS Z 2330:2012/JIS Z 0238:1998 参照

水没試験とエアリークテストの違い

水没試験とエアリークテストの比較

水没試験	比較項目	差圧式エアリークテスト
破壊試験・定性的 ✕	試験分類	◎ **非破壊試験・定量的**
測定者の感覚に依存 ✕	良否判断	◎ 装置による**数値判定**
小さな漏れは見逃し易い ✕	ヒューマンエラー	◎ 装置による**数値管理**
再現実験が難しい ✕	再現性	◎ 装置による**高い再現性**
Φ10 μm ～20 μm △	検出可能な最小孔径	◎ Φ5 μm
30秒～3分 △	試験時間	○ 10秒前後
水（管理必要） △	試験媒体	○ 空気
気泡発生位置を目視確認 ◎	漏れ箇所の特定	✕ 特定できない

※表中の数値は検査する条件によって異なります。

エアリークテストで問題点を解決

- エアリークテストは<u>非破壊試験</u>
  ⇒　包装を直接濡らさない・変質させない

- <u>定量的な試験結果が得られる</u>
  例　・測定条件を揃えられる
  ・測定者のスキル差に依存しない
  ・機械的に自動記録（客観性あり）
  } 再現性あり

- <u>包装完全性の保証</u>
  ⇒　ひとつひとつのサンプルに対して数値管理可能

エアリークテストは
完全性評価におすすめの試験方法です

医薬品包装の完全性評価シリーズ⑥

＜実践編＞

実験サンプル・製品紹介

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

製品導入までの流れ

▶ Step 1	検証実験（有償） ※納期約1～2ヶ月
▶ Step 2	お見積
▶ Step 3	製造 ※納期 約3ヶ月
▶ Step 4	FAT
▶ Step 5	IQ/OQ ※期間 2日

製品導入までの流れ

▶ Step 1　検証実験（有償）　納期約1～2ヶ月

- 専用の治具（中子）を設計・製作
- 不良品の判別可否を検証
  陽性対照（ピンホール）を用いて判別可否を検証・実験報告書提出
- 再現実験立会い（フクダ本社工場）
  実験に使用した装置を用いて実施

▶ Step 2　お見積

- お見積内容
  装置本体、バリデーション対応費、必要な機器など
- お客様の設備状況を確認　圧縮空気の有無など

製品導入までの流れ

▶ Step 3　製造　納期 約3ヶ月

- ご注文後、装置の製造開始
- IQ/OQ計画書の内容確認/承認　装置の製造中に実施

※部材の入荷状況により、納期は前後しますので予めご了承下さい。

▶ Step 4　FAT

- 再現実験（立会い・フクダ本社工場）
  完成した装置にて、検証実験で決定した条件で再現実験を実施
- FATの際、再現実験のご報告およびIQ/OQの日程を決定

▶ Step 5　IQ/OQ　期間 2日

- 計画書（事前承認）に基づきIQ/OQを実施
- オペレータートレーニング（OQ終了後）
- IQ/OQ報告書（後日発送）

実験サンプル
―検査対象と検査の実施例―

検査の対象容器　例

ボトル容器提供：大成化工株式会社様
ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

▼ 固形製剤用包装

- PTP
- ピロー包装
- プラスチックボトル

▼ 無菌製剤用包装

- バイアル瓶
- シリンジ
- 輸液バック
- 点眼剤容器

フクダが提案する包装完全性評価の実施

◆包装設計から安定性試験まで

包装設計部門

包装設計

包装設計・試作
↓
評価・検証

製造部門

製造工程管理モニタリング・工程バリデーション

技術移転・商用生産

技術移転
↓
評価・検証

▶

商用生産
↓
検査・出荷

品質評価部門

安定性試験

サンプリング
↓
安定性試験

多くの場面で漏れ試験が求められる

※PDA製薬学会　無菌医薬品GMP委員会発表資料（2018年11月）をベースにまとめたものです。

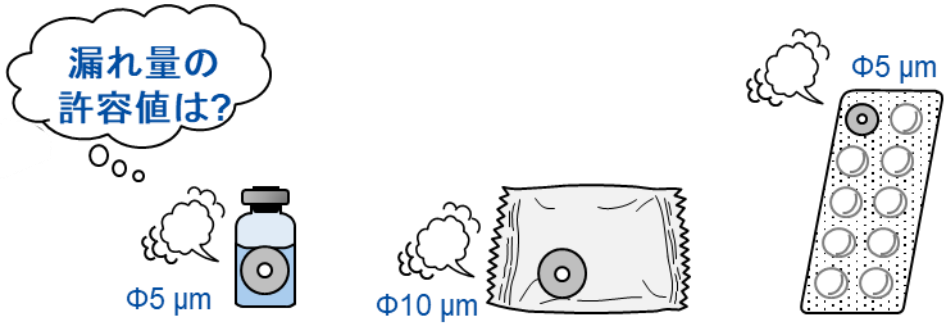
使用場所と対応機種

製造オフライン
CMC研究室

MSPシリーズ

★包装設計の妥当性を確認し
試験条件を決定

・近似欠陥を想定し、**最大許容漏れ限度**を設定
・酸素・水蒸気侵入量、微生物の侵入可否



＜試験サンプルと擬似欠陥（ピンホール）＞

使用場所と対応機種

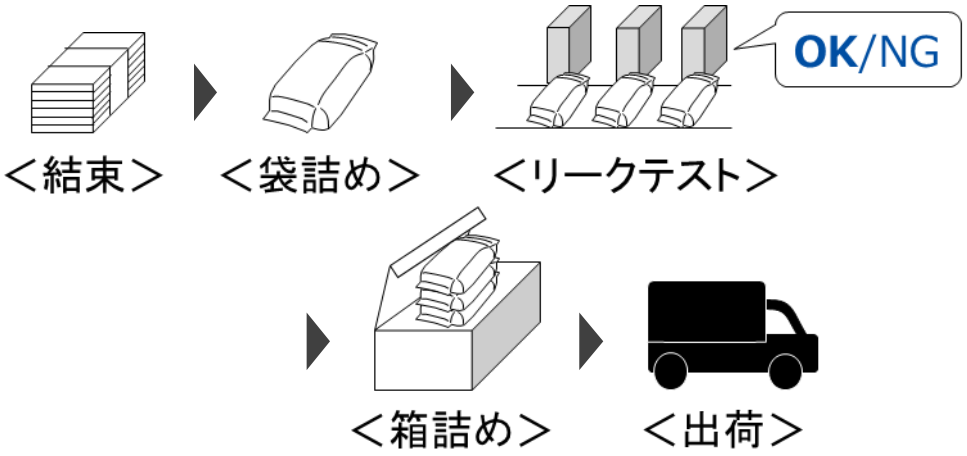
製造インライン・オフライン（自動抜取検査/全数検査）

MSQシリーズ

MSPシリーズ

★製造条件を設定
★バリデーションによる確認

・製造工程の評価基準を確立
・全数検査もしくは抜取検査による保証



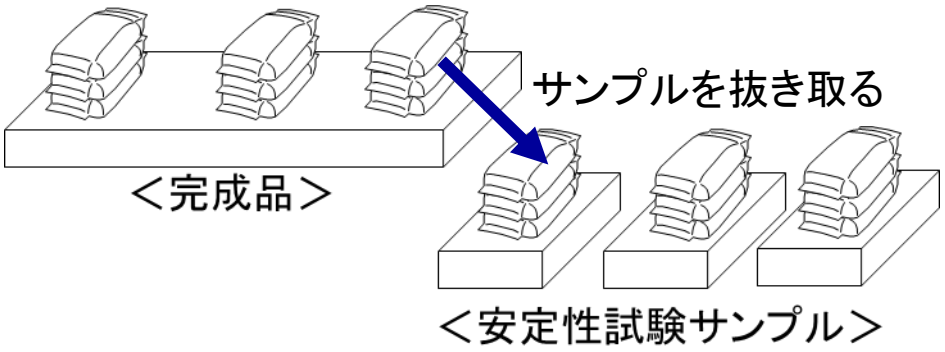
使用場所と対応機種

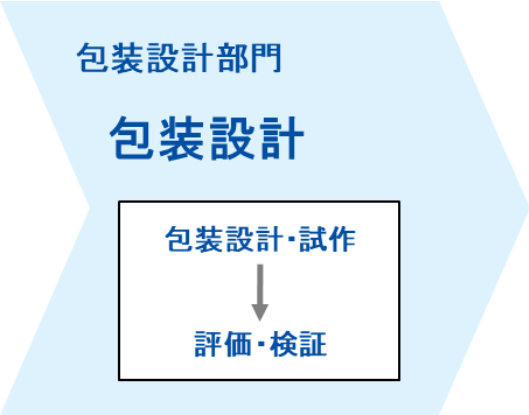
MSPシリーズ

品質管理試験室

★試験方法･条件の妥当性を確認
★**包装完全性評価の確認**
（経時変化･NG品の妥当性）

①抜取サンプルの完全性を保管前に確認
②保管サンプルの完全性を試験前に確認





包装設計ステージ
実験結果（例）

ピロー包装　PTP　バイアル瓶

①固形製剤:ピロー包装

試験サンプル

測定条件・結果(例)

- 検出可能孔径　Φ10 μm
- 包装の破れ・溶着不良の確認

測定条件

検査工程時間 [s]	12.0
テスト圧力 [kPa G]	−57

測定結果

写真のサンプルではなく、別のサンプルの代表例　　単位[kPa]

サンプル種類		リーク検査値	シール検査値
良品(平均値)		**0.008**	**0.360**
不良品	Φ10 μm	**0.083**	15.688
	Φ20 μm	0.220	16.789
	針孔	−0.061	**−19.841**

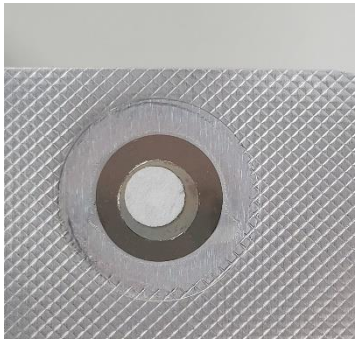
※検出可能サイズは試料サイズ・測定条件で異なります。
検出感度は中子残容積によります。

ピロー包装提供:大森機械工業株式会社様

JP18参考情報(案)/USP＜1207＞/JIS Z 2332:2012 準拠

②固形製剤：PTP

試験サンプル



測定条件・結果（例）

- **検出可能孔径　Φ5 μm**
- **包装の破れ・溶着不良の確認**

測定条件

検査工程時間 [s]	11.5
テスト圧力 [kPa G]	40

測定結果

写真のサンプルではなく、別のサンプルの代表例　　単位[kPa]

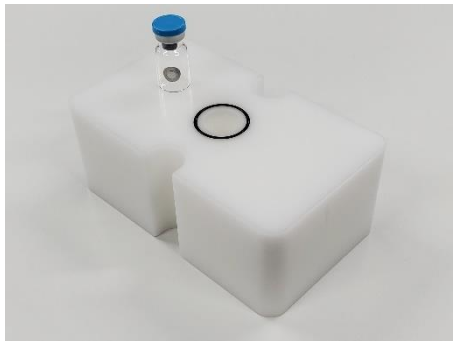
サンプル種類		リーク検査値	シール検査値
良品(平均値)		**0.004**	**0.117**
不良品	Φ10 μm	**0.072**	0.360
	Φ20 μm	0.244	0.245
	針孔	0.005	**−0.565**

※検出可能サイズは試料サイズ・測定条件で異なります。
検出感度は中子残容積によります。

JP18参考情報（案）/USP＜1207＞/JIS Z 2332:2012 準拠

③無菌製剤:バイアル瓶

試験サンプル



測定条件・結果(例)

- 検出可能孔径　Φ5 μm
- キャッピング不良の確認

測定条件

検査工程時間 [s]	10.5
テスト圧力 [kPa G]	40

測定結果

写真のサンプルではなく、別のサンプルの代表例　　単位[kPa]

サンプル種類		リーク検査値	シール検査値
良品(平均値)		**0.003**	**0.190**
不良品	Φ10 μm	**0.045**	0.372
	Φ20 μm	0.302	0.202
	針孔	0.020	**−13.693**

※検出可能サイズは試料サイズ・測定条件で異なります。
検出感度は中子残容積によります。

JP18参考情報(案)/USP＜1207＞/JIS Z 2332:2012 準拠

試験サンプルに使う
人工的な不良品（欠陥の作り方）

ピンホール　キャピラリ

包装容器の欠陥

（例）バイアル瓶　PTP　ピロー包装

キャップ　巻き締め不良
ゴム栓　異物噛み込み
ガラス　クラック

溶着不良・しわ

溶着不良・しわ

孔

剥がれ

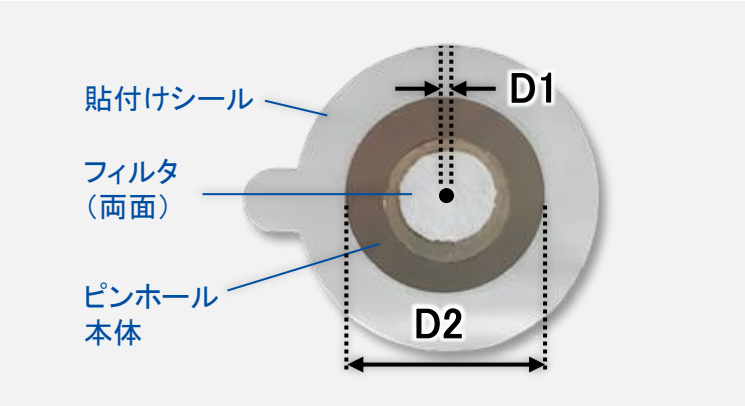
ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

想定される欠陥に近似した不良品サンプルを人工的に作る

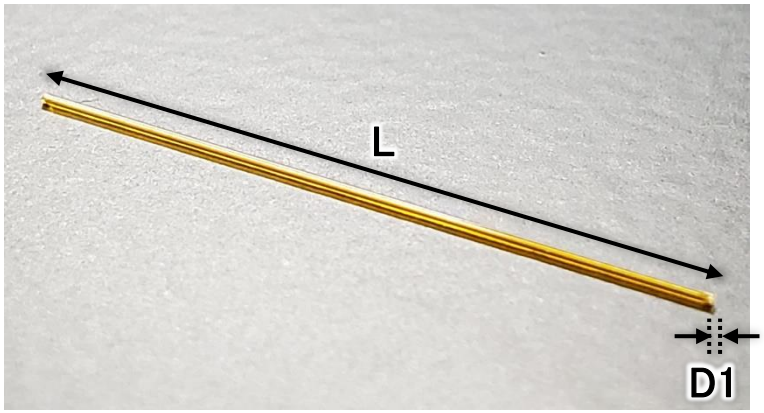
擬似欠陥から不良品サンプル(陽性対照)を作る

擬似欠陥　ピンホール・キャピラリ単体のこと

ピンホール



キャピラリ



欠陥の種類	孔の厚み・長さ	孔径 ΦD1 [μm]						円直径 ΦD2
ピンホール	t 15 μm	1	5	10	20	50	～	9.5 mm
キャピラリ	L 10 mm	—	—	—	—	50	100	—

検査に使いたい擬似欠陥の種類とサイズを選ぶ
⇒試験サンプルに取り付け、陽性対照を作る

不良品サンプルの作り方

陽性対照　擬似欠陥を取り付けた試験サンプル

ピンホール

キャピラリ

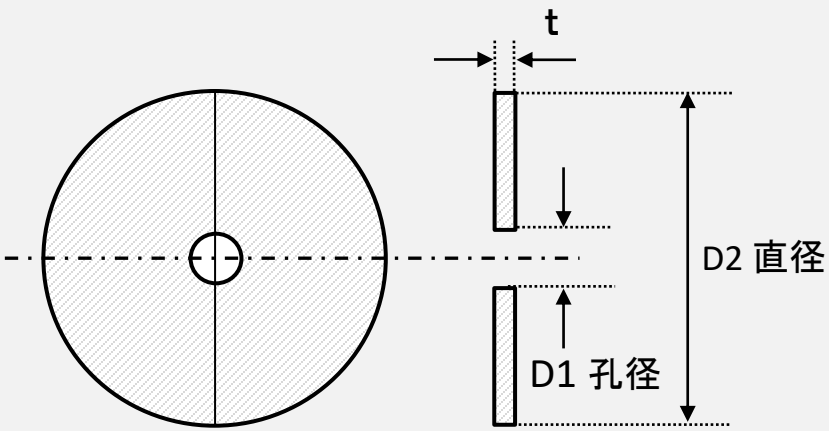
<u>接着方法</u>
・付属シール
・紫外線硬化剤　など

<u>検査例</u>
吸湿剤(塩化カルシウム)を入れ
水蒸気侵入量を調べる

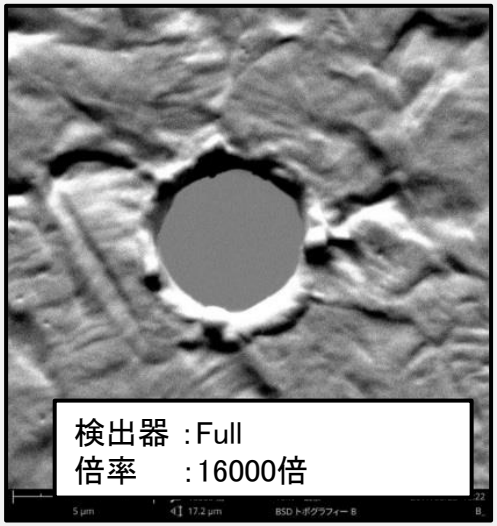
フクダ製ピンホール

開発中

外形寸法



孔形状の寸法計測（電子顕微鏡SEM画像）



製作精度

孔径:D1	Φ5 ±1.0 μm
厚み:t	15 μm
円直径 :D2	φ9.5 mm
材質	SUS304
偏芯交差	±0.15 μm

医薬品の完全性試験

水没試験にかわる非破壊検査

卓上タイプ
MSP series

ボトル容器提供：大成化工株式会社様
ピロー包装提供：大森機械工業株式会社様

インライン・全数検査装置
MSQ series

大手製薬メーカーとのコラボレーション
共同開発により実践的な機構を実現

全数検査装置のベーシック機種

処理能力 60個/分~

スリムな省スペース設計
W2,400×D1,000×H2,100 mm

MSQ-2000

- CSVカテゴリー3に対応
- GMP/バリデーション対応
- データインテグリティ対応

JP18参考情報（案）・USP＜1207＞・JIS Z 2332:2012に準拠

エアリークテスタの特徴

01 定量的・漏れ量を数値化

02 再現性あり・機械的判断

03 最小孔径　Φ5 μm
※条件による　さらに小さい孔径は要検討

04 ガスバリア性の確認
（酸素、水蒸気、微生物・細菌）

05 計測時間　20～30秒
※全自動機は、個別設計にて対応

06 非破壊検査・廃棄品削減

07 データ完全性
GMP、DI、バリデーション対応

08 省スペース設計

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