

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

ICH 調和文書 事項別付属文書案

Q4B－事項別付属文書（ANNEX） 13
薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告

かさ密度及びタップ密度測定法

ステップ 2 文書

ICH Step2 プロセスにおいて、ICH 専門家会合で合意された事項別付属文書案又はガイドラインは、ICH 運営委員会から日米 EU 三極の規制当局へ配布され、国又は地域ごとの手順に従い、意見聴取にかけられる。

39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ICHQ4B ガイドライン
(薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告)

目 次

第 1 章	序文	2
第 2 章	Q4B 評価結果	2
2.1	試験方法	2
2.2	規格値／判定基準	2
第 3 章	施行時期	2
第 4 章	施行に当たっての留意事項	2
4.1	全般的な事項	2
4.2	米国 (FDA) の場合	2
4.3	EU の場合	2
4.4	日本 (厚生労働省) の場合	3
4.5	カナダ (保健省) の場合	3
第 5 章	Q4B 評価に用いた参照資料	3
5.1	PDG 調和文書 (PDG ステージ 5B 合意署名文書)	3
5.2	三極薬局方における参照資料	3

61 第1章 序文

62 本文書は、かさ密度及びタップ密度測定法について Q4B 専門家作業部会で評価された
63 結果を示したものである。本試験法は三極薬局方検討会議 (PDG) から提出されたもので
64 ある。

65

66 第2章 Q4B 評価結果

67 2.1. 試験方法

68 ICH 運営委員会は、Q4B 専門家作業部会の評価に基づいて、欧州薬局方収載の 2.9.34.
69 Bulk Density and Tapped Density of Powders、日本薬局方収載の 3.01 かさ密度及びタ
70 ップ密度測定法、及び米国薬局方収載の <616> Bulk Density and Tapped Density of
71 Powders が、ICH 地域内において下記の事項を考慮の上で相互利用できるものとして勧
72 告する。

73

74 2.1.1 かさ密度の第2法で用いる立方体のカップ容積は $16.39 \pm 0.20 \text{ mL}$ とする。

75

76 2.1.2 タップ密度の第3法を選択した場合、タップ高さも含めた試験条件を試験
77 結果に明記すること。

78

79 2.1.3 粉体の圧縮性の尺度において、 V_0 の代わりに V_{10} を圧縮性指数の計算に用
80 いた場合は、試験結果に明記すること。

81

82 2.2. 規格値／判定基準

83 評価文書には、規格値／判定基準は含まれていない。

84

85 第3章 施行時期

86 本文書は各々の規制地域で施行された時点 (ICH ステップ5) で、当該地域で使用可能
87 となる。施行時期は各地域で異なる場合がある。

88

89 第4章 施行に当たっての留意事項

90 4.1 全般的な事項：本文書の施行後、製造販売業者等が、従前の方法を Q4B 専門家作
91 業部会が評価した本文書の第2.1章に参照されている薬局方テキストに変更する場
92 合、いかなる変更 (届出、申請)、及び／又は事前承認の手続きも、各規制地域の
93 薬局方の改正に関する取扱いに従う。

94

95 4.2 米国 (FDA) の場合：上記の勧告に基づき、そして、本文書に示された条件に従
96 い、第2.1章に参照されている薬局方テキストは相互利用できる。しかしながら、
97 どの薬局方を用いるかにかかわらず、企業が選択した試験方法が個別の品目に対し
98 て適用できるかどうか説明を求める場合がある。

99

- 100 4.3 EU の場合：欧州連合では、規制当局は、上記の相互利用の宣言に基づき、本文書
101 に示される条件に従い、欧州薬局方収載の 2.9.34 の適合性の必要条件を満たしてい
102 るとして、販売承認申請、更新、変更申請において本文書の第 2.1 章で参照されて
103 いる他の薬局方テキストを利用することを受け入れることができる。
- 104
- 105 4.4 日本(厚生労働省)の場合：本文書の第 2.1 章に参照されている薬局方テキストは、
106 本文書に示される条件に従い、相互利用が可能なものとして利用することができる。
107 施行の要件については、本文書を施行する際に厚生労働省より通知される。
- 108
- 109 4.5 カナダ(保健省)の場合：カナダでは、本文書の第 2.1 章に参照されている薬局方
110 テキストを本文書に示される条件に従って利用した場合は、相互利用できる。
- 111
- 112 第 5 章 Q4B 評価に用いた参照資料
- 113 5.1 PDG 調和文書 (PDG ステージ 5B 合意署名文書 (Rev.1 – Corr.1))：日本薬局方
114 フォーラム Vol. 18, No. 3 (2009 年 9 月発行)
- 115
- 116 5.2 三極薬局方における参照資料
- 117 5.2.1. 欧州薬局方：Supplement 6.8 (2010 年 7 月発効)
- 118 Bulk Density and Tapped Density of Powders (reference
119 07/2010:20934)
- 120
- 121 5.2.2. 日本薬局方：第十六改正日本薬局方に収載予定の一般試験法 3.01 かさ密度及び
122 タップ密度測定法
123 厚生労働省提出の日局 16 原案を添付
- 124
- 125 5.2.3. 米国薬局方：USP33 再発行版 (2010 年 4 月発行、2010 年 10 月 1 日発効)
- 126 <616> Bulk Density and Tapped Density of Powders

[別添]

127

日局 16 原案

128

3.01 かさ密度及びタップ密度測定法

129

3.01 かさ密度及びタップ密度測定法を次のように改める。

130

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

131

なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。

132

133

134

135

◆かさ密度及びタップ密度測定法は、それぞれ粉末状医薬品の疎充てん時及びタップ充てん時におけるみかけの密度を測定する方法である。疎充てんとは、容器中に粉体を圧密せずにゆるやかに充てんすることであり、タップ充てんとは、粉体を充てんした容器を一定高さより一定速度で繰り返し落下させ、容器中の粉体のかさ体積がほぼ一定となるまで密に充てんすることである。◆

136

かさ密度

137

138

139

140

粉体のかさ密度は、タップしない（ゆるみ）状態での粉体試料の質量と粒子間空隙容積の因子を含んだ粉体の体積との比である。したがって、かさ密度は粉体の粒子密度と粉体層内での粒子の空間的配列に依存する。かさ密度は、国際単位系では kg/m^3 であるが、メスシリンダーを用いて測定するので g/mL で表される ($1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$)。なお、これは g/cm^3 で表してもよい。

141

142

143

144

粉体のかさ特性は、試料の調製法、処理法や保存法、すなわち、粉体がどのように取り扱われたかに依存する。粒子は、一連のかさ密度を持つように充てんすることができ、また、粉体層をごくわずかに乱すだけでもかさ密度は変化する。このように、粉体のかさ密度を再現性よく測定するのは極めて難しいので、結果を記録する際には、どのようにして測定したかを明記しておくことが重要である。

145

146

147

粉体のかさ密度は、ふるいを通してメスシリンダーに入れた既知質量の粉体試料の体積を測定する（第1法）か、又はボリュメーターを通して容器内に入れた既知体積の粉体試料の質量を測定する（第2法）か、若しくは測定用容器（第3法）を用いることによって求める。これらの中で第1法及び第3法を用いるのが望ましい。

148

第1法(メスシリンダーを用いる方法)

149

操作法

150

151

152

153

154

保存中に形成するかも知れない凝集体を解砕するために、必要ならば、試験を行うのに十分な量の粉体を 1.0 mm 以上の目開きを持つふるいを通す。この操作は試料の性質を変化させないよう静かに行わねばならない。0.1%の精度で秤量した約 100 g の試料 (m) を圧密せずに乾いた 250 mL メスシリンダー（最小目盛単位：2 mL）に静かに入れる。必要ならば、粉体層の上面を圧密せずに注意深くならし、ゆるみかさ体積 (V_0) を最小目盛単位まで読み取る。 m/V_0 によってかさ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定するためには、一般に繰り返し測定することが望ましい。

155

156

157

158

粉体の密度が小さすぎるか又は大きすぎる、すなわち、試料のゆるみかさ体積が 250 mL 以上であるか又は 150 mL 以下の場合には、試料量として 100 g を用いることはできない。したがって、このような場合には、試料のゆるみかさ体積が 150 mL から 250 mL（メスシリンダーの全容積中に占めるかさ体積が 60%以上）となるような、別の試料量を選択しなければならない。この場合、試料の質量を結果の項目中に記載しておく。

159

160

50 mL から 100 mL のかさ体積を持つ試料については、最小目盛単位が 1 mL の 100 mL メスシリンダーを用いることができる。この場合、メスシリンダーの容積を結果の項目中に記載しておく。

161

第2法(ボリュメーターを用いる方法)

162

装置

163 装置¹⁾ (図 3.01-1) は目開き 1.0 mm のふるいを取り付けた上部漏斗から構成される。この漏斗は、粉体が通過する時
164 に、その上を滑落したり跳ね上がったたりする 4 枚のガラス製邪魔板が取り付けられたバツフル・ボックスの上部に固定さ
165 れている。バツフル・ボックスの底部には、ボックスの直下に置かれた、粉体を集めてカップに注入できるような漏斗が
166 ある。このカップは円筒形 (容積 25.00 ± 0.05 mL, 内径 30.00 ± 2.00 mm) 又は立方体 (容積 16.39 ± 0.20 mL, 一辺の
167 長さ 25.4 ± 0.076 mm) である。

168 操作法

169 立方体カップの場合には最少量 25 cm^3 , 円筒形カップの場合には最少量 35 cm^3 の粉体を用い、装置を通して試料の受
170 器となるカップ内に過剰の粉体を溢れるまで流下させる。カップの上面に垂直に立てて接触させたヘラの刃を滑らかに動
171 かし、圧密やカップからの粉体の溢流を防ぐためにヘラを垂直にしたままで、カップの上面から過剰の粉体を注意深くす
172 り落とす。カップの側面からも試料をすべて除去し、粉体の質量 (m) を 0.1% まで測定する。式 m/V_0 (V_0 はカップの容
173 積) によってかさ密度 (g/mL) を計算する。三つの異なった試料を用いて、3 回の測定値の平均値を記録する。

174 第3法(容器を用いる方法)

175 装置

176 装置は図 3.01-2 に示すようなステンレス製の 100 mL 円筒形容器から構成される。

177 操作法

178 保存中に形成された凝集体を解砕し、得られた試料を測定用容器に溢れるまで自由に流入させるために、必要ならば、
179 試験を行うのに十分な量の試料を 1.0 mm のふるいを通して調製する。第 2 法と同様に容器の上面から過剰の粉体を注意
180 深くすり落とす。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差し引くことによって、粉体の質量 (m_0) を 0.1%
181 まで測定する。式 $m_0/100$ によってかさ密度 (g/mL) を計算し、三つの異なった試料を用いて、3 回の測定値の平均値を
182 記録する。

183 タップ密度

184 タップ密度は、粉体試料を入れた容器を機械的にタップした後に得られる、増大したかさ密度である。

185 タップ密度は粉体試料を入れた測定用メスシリンダー又は容器を機械的にタップすることにより得られる。粉体の初期
186 体積又は質量を測定した後、測定用メスシリンダー又は容器を機械的にタップし、体積又は質量変化がほとんど認められ
187 なくなるまで体積又は質量を読み取る。機械的タッピングは、メスシリンダー又は容器を持ち上げ、自重下で以下に述べ
188 る三つの方法のいずれかによって所定の距離を落下させることにより行う。タッピング中に生じる塊の分離をできるだけ
189 最小限にするために、タッピング中にメスシリンダー又は容器を回転させることができるような装置がよい。

190 第1法

191 装置

192 装置 (図 3.01-3) は、次の部品から構成される。

193 - 質量 220 ± 44 g の 250 mL メスシリンダー (最小目盛単位: 2 mL)

194 - 3 ± 0.2 mm の高さから公称 250 ± 15 回/分、又は 14 ± 2 mm の高さから公称 300 ± 15 回/分のタップ速度を与えるこ
195 とができる落下装置。メスシリンダー用の 450 ± 10 g の質量を持つ支持台。

196 操作法

197 かさ体積 (V_0) の測定について先に述べたようにして行う。メスシリンダーを支持台に装着する。同じ粉体試料につい
198 て 10 回、500 回及び 1250 回タップし、対応するかさ体積 V_{10} , V_{500} 及び V_{1250} を最小目盛単位まで読み取る。 V_{500} と V_{1250}
199 の差が 2 mL 未満であれば、 V_{1250} をタップ体積とする。 V_{500} と V_{1250} の差が 2 mL を超える場合には、連続した測定値間
200 の差が 2 mL 未満となるまで 1250 回ずつタップを繰り返す。なお、バリデートされていれば、粉体によってはタップ回
201 数はより少なくてもよい。式 m/V_f (V_f は最終タップ体積) を用いてタップ密度 (g/mL) を計算する。この特性値を測定
202 するためには、一般に測定は繰り返し行うことが望ましい。結果と共に、落下高さも記載しておく。

203 100 g の試料を用いることができない場合には、試料量を減じ、 240 ± 12 g の質量を持つ支持台の上に固定された 130
 204 ± 16 g の適切な 100 mL メスシリンダー（最少目盛単位 1 mL）を用いる。試験条件の変更については、結果の項目中に
 205 記載しておく。

206 第2法

207 操作法

208 250 回/分の公称速度で 3 ± 0.2 mm の固定した落下高さが得られるタップ密度測定器を用いるほかは、第1法で指示さ
 209 れたように行う。

210 第3法

211 操作法

212 図 3.01-2 に示した補助円筒を装着した測定用容器を用いて、かさ密度の測定法に従って行う。適切なタップ密度測定
 213 器を用いて補助円筒付きの測定用容器を 50 ~ 60 回/分でタップする。200 回タップして補助円筒を取り外し、かさ密度
 214 測定における第3法で示した測定用容器の上面から過剰の粉体を注意深くすり落とす。タップ操作を更に 400 回繰り返す。
 215 200 回及び 400 回タップ後に得られた二つの質量の差が 2% を超えた場合には、二つの連続した測定値間の差が 2% 未満
 216 となるまで更に 200 回ずつタップして、試験を行う。式 $m_t/100$ (m_t は測定用容器中の粉体質量) を用いてタップ密度 (g/mL)
 217 を計算し、三つの異なった試料を用いて、3 回の測定値の平均値を記録する。タップ高さも含めた試験条件を結果の項目
 218 中に記載しておく。

219 粉体の圧縮性の尺度

220 粉体のかさ特性に影響する粒子間相互作用は、粉体の流動を妨げる相互作用でもあるので、かさ密度とタップ密度を比
 221 較することは、ある特定の粉体におけるこれらの相互作用の相対的重要性を示す一つの尺度となり得る。このような比較
 222 は、例えば、圧縮性指数又は Hausner 比のように、粉体の流れやすさの指標としてしばしば用いられる。

223 圧縮性指数と Hausner 比は、先に述べたように粉体の圧縮性の尺度となる。これらはそれ自体、粉体層の沈下能の尺
 224 度であり、これによって粒子間相互作用の相対的重要性を評価することができる。自由流動性のある粉体については、こ
 225 のような相互作用はあまり重要ではなく、かさ密度とタップ密度の値は比較的近接している。流動性の乏しい粉体では粒
 226 子間相互作用はしばしば大きくなり、かさ密度とタップ密度の間にはより大きな差違が認められる。これらの差違は圧縮
 227 性指数と Hausner 比に反映する。

228 圧縮性指数：次式によって計算する。

$$229 \text{ 圧縮性指数} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

230 V_0 : ゆるみかさ体積

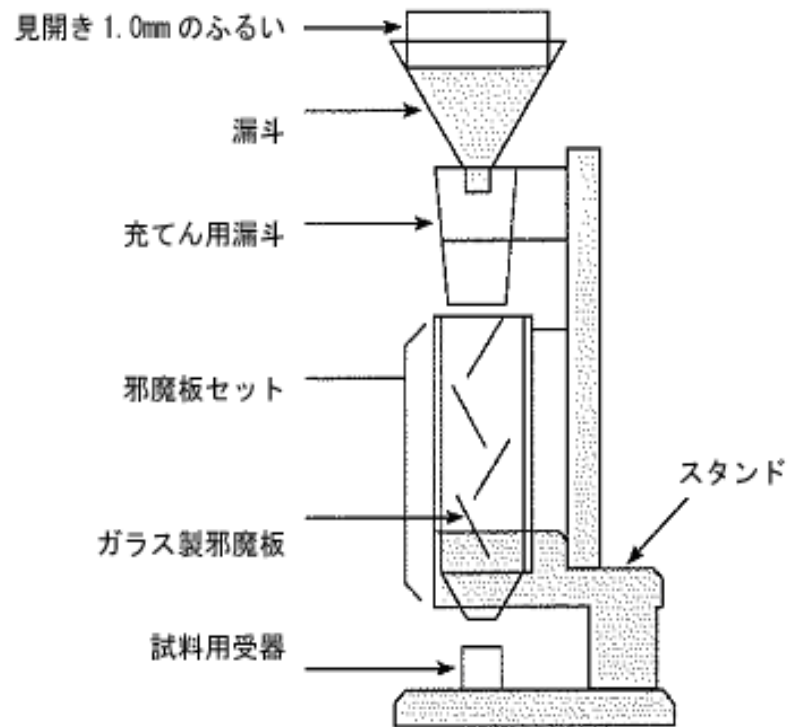
231 V_f : 最終タップ体積

232 Hausner 比：次式によって計算する。

$$233 \text{ Hausner 比} = V_0 / V_f$$

234 試料によっては、圧縮性指数は V_0 の代わりに V_{10} を用いて測定することができる。 V_0 の代わりに V_{10} を用いた場合は、
 235 試験結果に明記する。

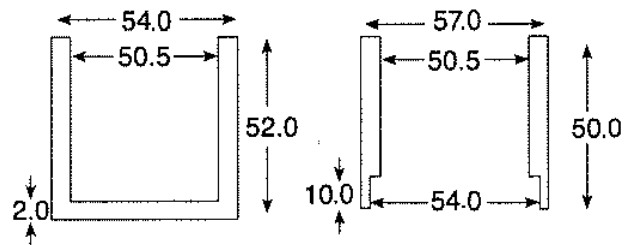
236 ¹⁾ 装置 (Scott Volumeter) は、ASTM 32990 に準拠している。



237

238

図 3.01-1 ポリユメーター



239

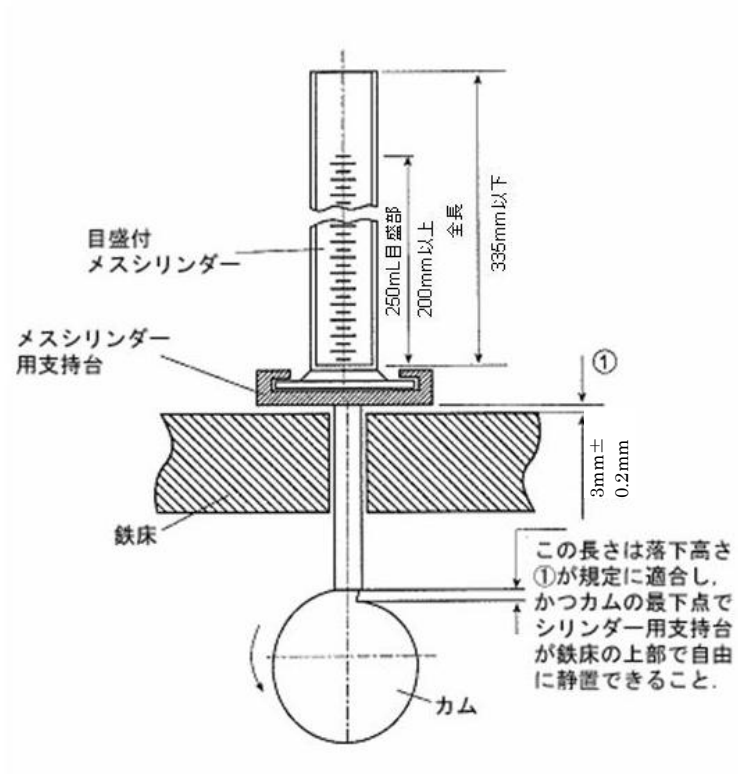
240

単位 : mm

241

242

図 3.01-2 測定用容器 (左) と補助円筒 (右)



243

244

図 3.01-3 タッピング装置