



USP<1788> Subvisible Particulate Matterの変更

概要

Subvisible Particulate Matter^{*1} USP<1788>の改訂版が、2021年5月1日に正式版となりました。

本稿では、新たな内容の一部について解説します。

USP<1788>は、USP<787>、USP<788>、USP<789>、USP<1787>の各章で示された情報を補完し、注射剤の不溶性微粒子試験で使用する光遮蔽粒子計測法（HIAC法）を補完する直交する試験方法として、初めてフローイメージング法が導入されています。

^{*1} Subvisible Particles（SVP）と定義される 0.1～10μm の粒子

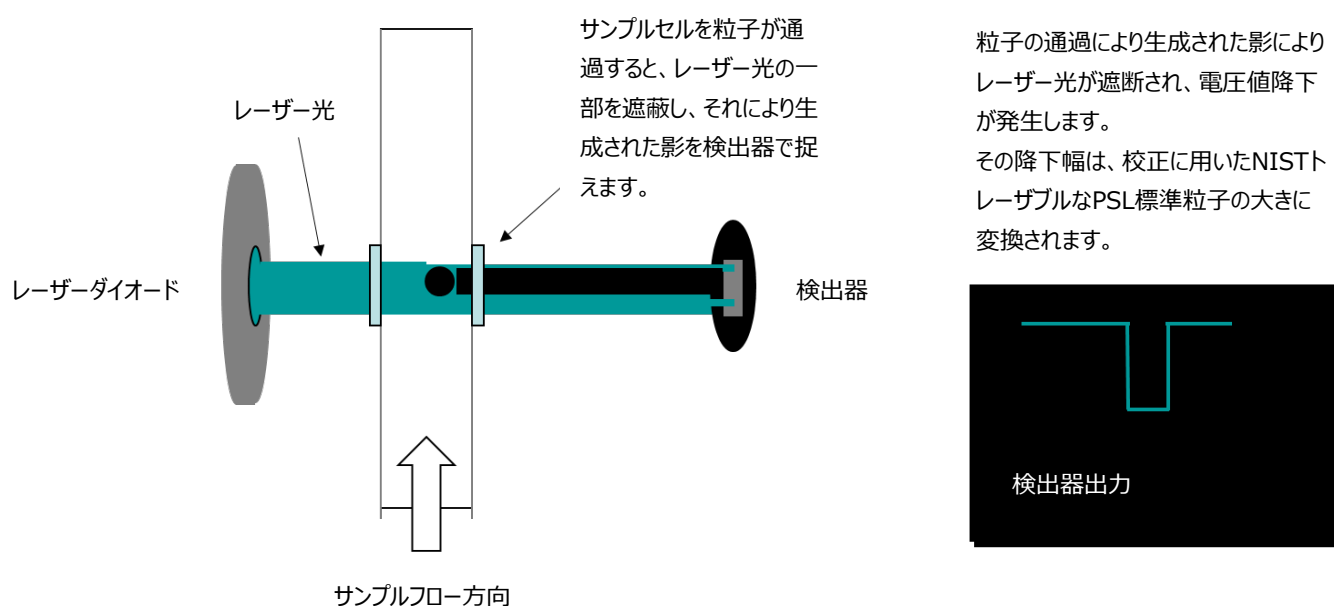


図1：光遮蔽粒子計測法（HIAC法）

フローイメージング法は、光遮蔽粒子計測法（HIAC法）よりも多くの情報を得ることができるが、USP<1788>では、光遮蔽粒子計測法を用いて収集された数十年にわたる製品の品質試験データが存在する重要性を指摘しています。そのため、USP<787>、USP<788>、USP<789>の試験における合否判定の優先される第1法として現在も残っています。

本章では、Subvisible Particles（SVP）に関する法医学的調査のための直交する試験方法の優れた情報源として、USP<1787>を参照します。粒子のトラッキングと識別は、粒子の発生源の調査をサポートし、サンプルが光遮蔽粒子計測法（HIAC法）を用いた試験で不合格になった場合に、製品の改善を促進し、根本原因情報を提供するのに役立ちます。USP<787>およびUSP<788>の規格試験の合否判定では、10μm以上と25μm以上の粒子数を基準としているが、このUSP<1788>改訂版では10μm以下の範囲の粒子負荷の評価に価値があることを示唆し、光遮蔽粒子計測法（HIAC法）による日常試験を2μmまでの粒子負荷を調査するために拡張することを推奨している。2μmと

5 μm での測定を追加することを提案し、2 μm での測定がタンパク製剤中の凝集体の量の有用な指標であることを指摘しています。点眼剤の不溶性微粒子試験法の USP <789> でも 50 μm 以上の粒子径測定とカウントが要求しているとともに、100 μm 以上のデータも有用であると指摘しています。

さらに、粒径が 2、5、10、15、25、50 μm のNISTなどにトレーサブルな標準粒子を用いた校正が推奨されています。

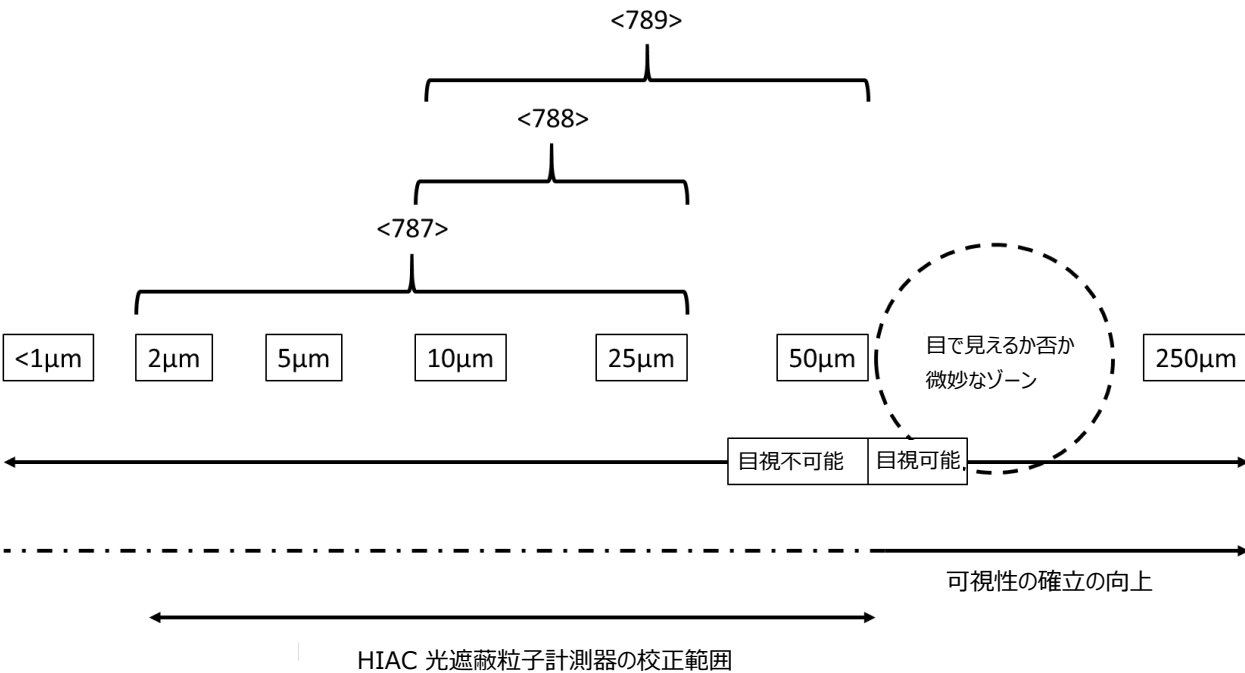
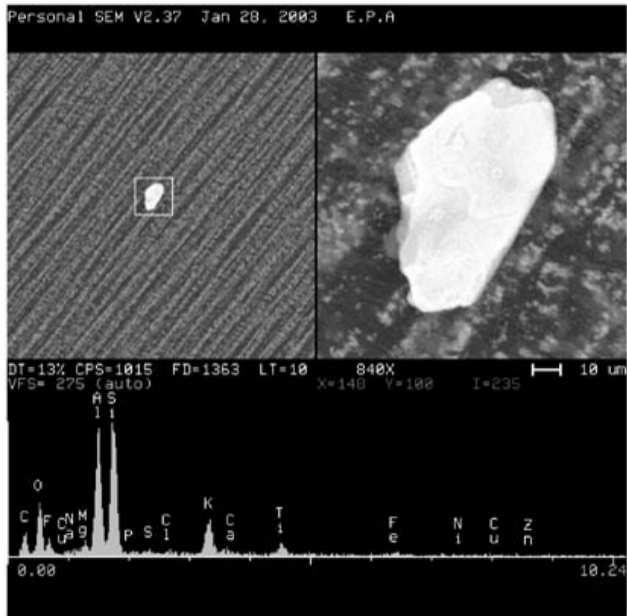
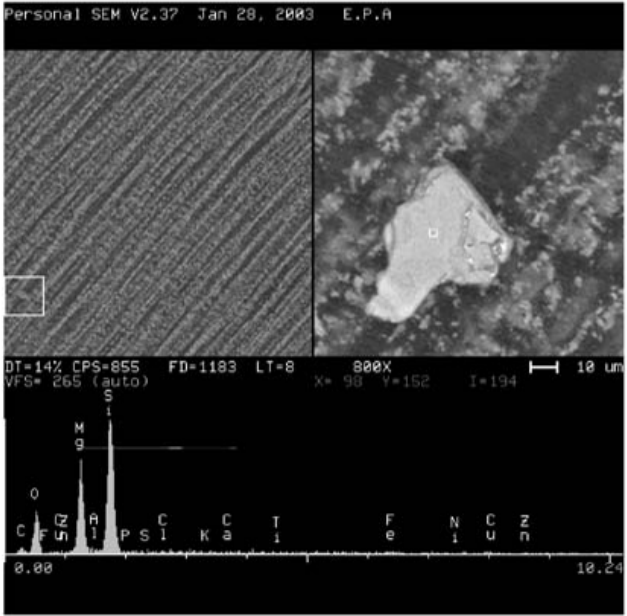


図2：測定および校正範囲の推奨

この改訂版では、医薬品の開発から製造における最終製品の品質管理まで、直交する試験法を総合的に使用する戦略を推奨し、更にユーザーが粒子の分類、リスク評価、識別を行う技術者を支援するために、参照粒子データのライブラリを構築することを提案しています。



(c) Aluminosilicate with Potassium (K) and Titanium (Ti)



(d) Talcum powder from a latex glove

図3：走査型電子顕微鏡で見た粒子の例

光遮蔽粒子計測法（HIAC法）を補完するフローイメージング法は、形態に応じた粒子の分類を可能にする追加データを提供し、顕微鏡法は、光学顕微鏡、振動分光法、元素分析、電子顕微鏡を使用して粒子状物質を完全に特徴付け、同定するための統合的アプローチを使用して、計数が完了した後さらなるテストのための分離物を提供することができます。より詳細な情報については、USP<1787>を参照することをお勧めします。

光遮蔽粒子計測法（HIAC法）の直行する試験法としてフローイメージング法と顕微鏡法は推奨されていますが、改訂されたUSP<1788>では、使用する測定技術が異なるため、報告される粒子径はこれらの方法間で異なることを明確にしています。いずれの場合も、3次元の物体を記述するために2次元の情報を使用するという不完全な方法は、報告される結果にばらつきが生じ、粒子の不均一な混合物を含む試料ではさらに複雑な結果となるに違いありません。USP<1787>では、粒子径と分布に関するより詳細な情報を得るために、光遮蔽粒子計測法（HIAC法）と並行してコールターカウンターとレーザー回折・散乱法を使用することを推奨しています。

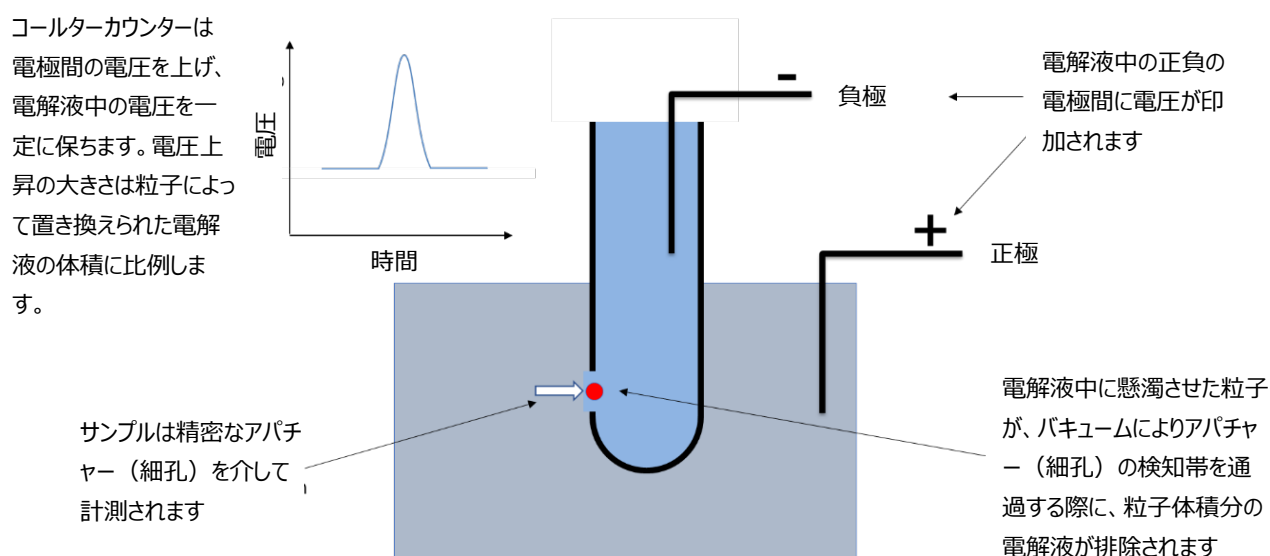
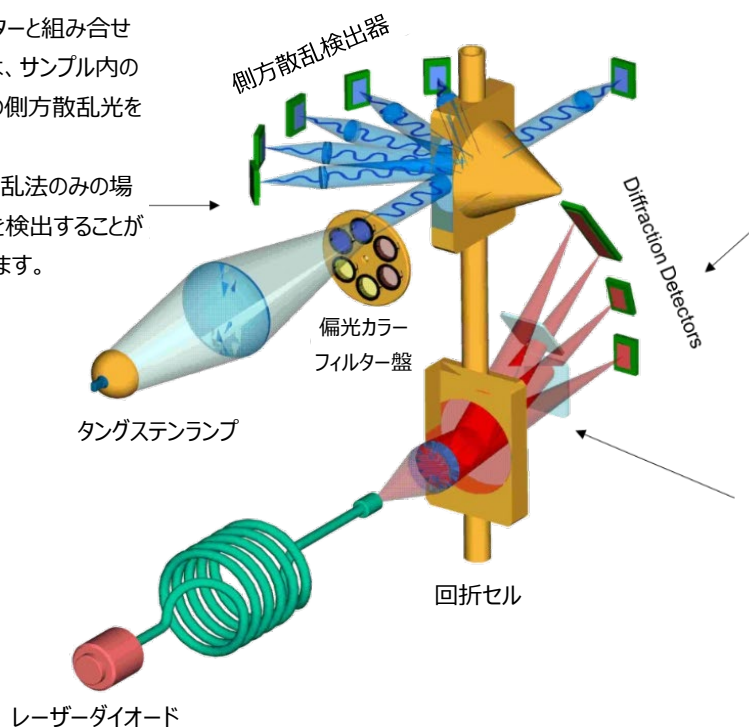


図4：コールター原理

コールターカウンターは、球相当径だけでなく、粒子の体積情報も提供しますが、レーザー回折・散乱法は1回の分析で広い動的測定範囲を提供することができます。コールターカウンターは、測定された体積が粒子半径の3乗に比例するため、粒子径の小さな変動に対して非常に敏感です（体積 $=\frac{4}{3}\pi r^3$ ）

偏光カラーフィルターと組み合わせた2つの光源は、サンプル内の小さな粒子からの側方散乱光を取得します。

レーザー回折・散乱法の場合、小さい粒子を検出することが困難ことがあります。



粒子の大きさに応じて光は様々な角度で回折し散乱します。

検出器は、その散乱光を捉えます。

レーザー光は回折セルを通過し、光は粒子により散乱されます。

図5：レーザー回折・散乱法

偏光散乱強度と組み合わせたレーザー回折・散乱法は、不均一な粒子集団を含むサンプルの粒子サイズ分布情報を提供できます。これは、大きな粒子の集団の存在下では小さな粒子が検出されない可能性があるレーザー回折・散乱法のみを使用すると困難であることがわかります。

<1788>では、機器標準化試験の要件とシステム適合性試験の概要を示しております。

詳細については<1058>を参照してください。

<1058>では、システムの性能が試験時に許容できることを確認するために、すべてのサンプル分析とともにシステム適合性試験を実施する事が提案されています。

粒子計数およびサイズ測定について、<1788>ではマイクロスフェア試験標準試料を用いたルーチン試験と、ろ過した医薬品または水のブランクを用いたバックグラウンド計数チェックを推奨しています。

ベックマン・コールター株式会社

本社：〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー

お客様専用 ☎ 0120-566-730 ☎ 03-6745-4704

e-mail bckk_ls_web@beckman.com URL <https://www.beckman.jp>

