



食品包装におけるリーク試験法の基本的な考え方

株式会社フクダ 医薬品包装等プロジェクト 樋口泰彦

はじめに

2020年6月食品衛生法の一部を改正する法律が施行された。HACCP（ハサップ）などの国際基準に沿った衛生管理により食品包装に対する安全性要求が高まっている。法改正に対応するための業界組織の対応として3衛生協議会（ポリオレフィン等衛生協議会、塩ビ食品衛生協議会、塩化ビニリデン衛生協議会）を（一財）化学研究評価機構に「食品接触材料安全センター」内に統合し改正食品衛生法施行における官民連携の窓口及び調整役を運営、推進を担う事を予定している。

この様に食品包装においては法律や基準が見直され変貌する大転換期を迎えており、国及び関連団体、関連企業が協力し国際協調と管理基準遂行に向け動き出そうとしている。

今回のテーマである「食品包装におけるリーク試験法」については、昭和30年代に各種試験法や操作法が規定されているがその後殆ど改定されていない。一方自動車や半導体、電子部品、電子機器などの工業系では、高い品質管理レベルを目指し様々な検査方法、検査技術が開発され世界でもトップレベルの品質を生み出している。

食品包装と似た特性を持つ医薬品包装においては、今まさに容器の密封性やガスバリア性などの基準や試験方法の見直し、改善を進めている最中である。2021年6月に公告予定の第十八改正日本薬局方（The Japanese Pharmacopeia 18th）（以降：JP18）^{A)}においては「無菌医薬品の包装の完全性評価」及び「無菌医薬品包装の漏れ試験法」が参考情報に記載される予定となっており、包装に関する品質基準が法律として初めて明文化される。包装完全性の基準や試験法の統一に向けた国際的な要求の中、産官学一体となった対応が今まさに進められている状況である。

1. 食品業界の現状

統計データ^{B)}によると、年間の食品苦情件数が5千件を上回り3年間で1万5千件前後に達していると云う。健康被害につながる重大被害も200件を超え、その原因は、異物混入が最も多く次いで異臭・異味、カビ発生・腐敗・変質などである。施設別にみると飲食店が最も多く、次いでお菓子製造業、コンビニ・デパート・スーパーと並んでいる。

製造物責任法（PL法）が争点となる裁判事例において1995年～2016年の期間で432件発生し、この内の9.3%（約40件）が食品事故に関わるものであり人命に関わる問題も含まれている。車両・乗物の13.7%に比べると少なくない件数であり社会的な問題となりつつあることが分かる。この様な状況下、国は食品衛生法、HACCPなどのレギュレーションを強化し食品衛生管理強化を国際的な調和と併せ進めようとしている。

2. 食品包装と医薬品包装を取巻く状況

食品包装や医薬品包装は、毎日不特定多数の人々が利用し健康維持や生命維持に係わる業種で



ある事や国際流通を前提としたワールドワイドの展開が期待される産業である事、国際的なレギュレーションが今まで以上に重視される事、図らずも 2020 年食品衛生法改定、2021 年第十八日本薬局方改定と時を同じくして包装関連のルールが改定されようとしている事、これは単なる偶然ではなく、我々を取り巻くあらゆる問題が一つの方向を示し動き出す前触れなのかもしれない。

ここでは、医薬品包装に関する法整備や基準作りの状況を説明する中で、食品包装に対する方向性について検討を試みたいと思う。

3. 医薬包装の現状^①

医薬包装の一種であり生産量としては最も多いといわれる PTP 包装に対する調査結果を元に問題点の一端を説明したい。

PTP 包装 (press through pack) とは、一般に錠剤を樹脂ポケットとアルミフィルムの接合体の中に包装し服用時には、樹脂ポケット部を指で押しアルミフィルムを破って薬を取り出して服用する。一般に固形製剤 (経口剤) と呼ばれるもので 1960 年代から多く利用されるブリスターパックの 1 種である。

現在、製薬企業では、抜取りによる液没試験により包装完全性を保証しているケースが多い。これは、サンプルを水槽中 (水道水が多く必要に応じて染料やインクによる着色水) に沈め水槽のヘッドスペースを減圧しサンプルからの気泡の発生やサンプル内部への水の侵入を目視にて確認する方法である。試験条件として、サンプル数、水深、減圧量、目視検査時間、判断基準などがあるが、調査した 16 社においてその条件に大きなバラツキがあり、多くの場合、それら条件の科学的根拠は不明であった。同時に行われたピロー包装についてもほぼ同等の結果が出ており、包装完全性の評価基準は曖昧であった。この様な検査が半世紀に亘って行われてきた。関係機関は規格の標準化や試験法の統一を試みたが専門的知識の不足や試験法変更に対する企業内外の抵抗などがあり統一した方針を打ち出すことが出来なかった。

4. 医薬包装のレギュレーション (規制)

医薬品包装では包装の密封性やガスバリア性能評価をアルファベット 4 文字で CCIT

(Container Closure Integrity Testing) (容器完全性試験または評価) (以降: CCIT) と表現する場合がある。これは米国薬局方 USP (The United States Pharmacopeia) や PDA

(Parenteral Drug Association) 国際的製薬学会における論文等で使用される用語である。

2016 年 8 月に USP<1207>PACKAG INTEGRITY EVALUATION—STERILE PRODUCTS

(以降: USP<1207>) ^D無菌医薬品包装の完全性評価 参考情報が公開されたことにより、CCIT に対する国際的な議論が加速した。この様な動きに対応するため PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) は日本薬局方基準策定のため 2014 年 8 月に 15 の委員会からなる第 18 改正日本薬局方原案審議委員会を設置し、構成する製剤委員会の下に「無菌医薬品包装の完全性評価 WG ワーキンググループ」を 2016 年 5 月に発足し、CCIT に関する具体的な基準作り



を開始した。その結果 2020 年 10 月に完成した局法案を基に厚労省によるパブリックコメントが行われ 2021 年 6 月告示に向けて現在も審議継続中である。

改めて薬局方とは、「医薬品医療機器法」の規定に基づき厚生労働省が定める医薬品の品質適正化のための規格基準書である。医薬品各条（医薬品の登録）及び標準的な試験方法が収載されている。

5. 米国薬局方 USP<1207>^{D)}の包装に対する考え方と方向性

「無菌医薬品包装の完全性評価 WG」における JP18 に対する具体的な議論は、USP<1207>に示された考え方や基準に対してその科学的根拠と妥当性の検討を行い第十七改正薬局方、PIC/S ガイドライン、国際調和などの要求に基づき USP を踏襲する方向で議論がまとまった。本稿では国際的に最も先進的である USP<1207>を中心に、その考え方を解説し国際的に通用する包装完全性に対する考えを深めて行きたいと考える。

1. USP<1207>の概要

USP<1207>は、以下の 4 分類から構成されており、そのうち③、④については、一般的な試験法の説明であるためここでは①、②に的を絞ってその概要を解説する。

- ① パッケージ完全性評価-滅菌（対象）製品、<1207>
- ② 製品ライフサイクルに置けるパッケージ完全性試験—試験方法の選定方法及び妥当性確認（1207.1）
- ③ パッケージ完全性リーク試験技術（1207.2）
- ④ パッケージ封止品質試験技術（1207.3）

① USP<1207>パッケージ完全性評価—滅菌（対象）製品

①-1 パッケージの漏れによる品質リスク

- ・ 微生物の侵入を許してしまうリスク
- ・ 製品の投薬形態を崩してしまうリスク又は液体や固形物質の侵入を許すリスク
- ・ パッケージ上部空間のガス含有量変化を許すリスク（真空の喪失、酸素、水蒸気、空気
の侵入）

①-2 漏れの定義

- ・ 漏れは、パッケージ壁の欠陥を通して物質（固体、液体、気体）が非意図的に侵入又は漏出する事である。
- ・ 透過は、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出てゆく流体移動である。（僅かな分子移動）
- ・ 最大許容漏れ限度は、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、許容できる漏れの最大値を意味する。
- ・ パッケージの完全性は、当該パッケージの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される。
- ・ パッケージの完全性試験は、漏れ試験法の事でありパッケージの欠陥を検出する方法で

ある。

- ・ パッケージに存在する漏れ箇所及び漏れ量は、規定された差圧及び温度の乾燥空気によって加圧する条件で「薄い金属板の標準ピンホールを通過する空気流量」に置換することにより孔径との対応を取ることが出来る。(表-1)
- ・ 気体の漏れは、パッケージ孔の差圧、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ほうへ、濃度の高い方から低いほうへの気体の移動である。8-B)

② 製品ライフサイクルに置けるパッケージ完全性試験・・・試験方法の選定方法、妥当性 1207.1 の概要

② -1 試験方法の選定

- ・ ガラス又はプラスチックのアンブルは通常、100%の非破壊検査を行い真空の保持および反応性ガス（水蒸気、酸素など）増加を経時的に保証する必要がある。
- ・ 定量的漏れ試験法は、物理化学的技術を使用して漏れを定量的データとして測定する方法である。(トレーサガス試験法、レーザーベースのガス上部空間分析法、圧力低下法、真空低下法、質量抽出法など)
- ・ 容器システムの完全性評価は、最大許容漏れ限度検出能力を持った定量的試験法で行うことが望ましい。

② -2 漏れ試験の検出限界

- ・ 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）と規定された条件下（25℃、入口圧 1atm、出口圧 1Torr）での漏れ孔に対する乾燥空気の流量により、孔径と漏れ量の関係を表し、共通の測定スケールとして表-1 の様に表している。

表-1 空気の漏れ量とオリフィスサイズ

行番号	空気の漏れ量 (std · cm ³ /s)	孔径 (μm)
1	<1.4×10 ⁻⁶	<0.1
2	1.4×10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴	0.1~1.0
3	>1.4×10 ⁻⁴ ~3.6×10 ⁻³	>1.0~5.0
4	>3.6×10 ⁻³ ~1.4×10 ⁻²	>5.0~10
5	>1.4×10 ⁻² ~0.36	>10.0~50.0
6	>0.36	>50.0

② -3 リーク試験方法の測定レンジに対する対応

全ての試験方法は、最適な検出レンジを有している。検出レンジを外れて測定する場合は、別の方式を合わせて行う必要がある。特にトレーサガス方式のリーク試験では、微小漏れ測定には適しているが、そのレート of 100 倍~1000 倍の漏れに関しては、測定できない。またそのような大漏れが発生した場合、計測器を破損する可能性があるため、予め大漏れを測定できるシステムを用意する必要がある

② -4 微生物が侵入しない孔径について

パッケージに対して微生物が侵入しない孔径について、直径 $0.2 \mu\text{m} \sim 0.3 \mu\text{m}$ であり、ヘリウムガス漏れ量として $6 \times 10^{-6} \text{mbar} \cdot \text{L/s}$ に相当することを、他の研究結果から紹介している。⁹⁾

③ -5 欠陥作成の留意点

パッケージの欠陥を作成する方法は数多くある。マイクロピペット、マイクロキャピラリー、マイクロフィラメント、針金、金属の薄板などがあるが、液体の漏れを再現する場合は、液体の表面張力、接触角、粘度などにより流量形態が複雑に変化する事に十分注意する必要がある。気体の漏れ量は流体力学的計算（後に説明を行う）で近似値が算出できるため、利用し易い。

② -6 典型欠陥（模擬欠陥）

パッケージの欠陥や傷を想定する場合、パッケージの形態により想定される欠陥形態がいくつか想定される。

- ・ ヒートシールされた袋：弱い封止、しわの有る封止、封止にギャップがある、封止に溝がある、封止部に物が挟まる
- ・ 栓で塞がれた小瓶：小瓶の仕上げ溝の欠陥、ゆるく蓋をした欠陥、栓と小瓶の間に物が挟まる
- ・ プレフィルドシリンジ：固定された針によって孔を開けられたニードルシールド、欠陥プランジャー
- ・ 点眼用ボトル：蓋の緩み、点滴器チップの不良、欠陥チップ

これらの典型欠陥を想定することで、漏れ試験方法を選定し、欠陥を作製し最大許容漏れ限度の評価を行うなど、規格値の調査、分析、設定などに利用することができる。

6. JP18 と USP<1207>の対比¹⁰⁾

ここでは JP18 と USP<1207>を対比することによりその類似性と今後の課題について考える。CCIT に対する、両局法の考え方や定義付け、基準などの比較を表に示すが基本的な考え方や判断の基準は、両局ともほぼ同一と考えてよい。ここで最も重要な事は、容器完全性の評価基準である。対象となる製剤を含む包装形態が包装完全性を有する基準として、設定された「最大許容漏れ限度」を下回る漏れ量である事としている。そして「最大許容漏れ限度」の定義として、包装容器における漏れが製剤の使用期限を通じてその品質に影響を及ぼさない漏れ量の最大値としている。つまり包装容器に漏れがあってもよいが、内容物の品質を使用期限を通じて維持できる漏れ量であればこれを許容するところである。

表 - 2 第十八改正薬局方 参考情報（案）と USP<1207>の対比

項目	JP18参考情報(案)	USP<1207>	対比
対象有害物質	微生物、反応ガス(水蒸気、酸素、二酸化炭素)、その他の物質	微生物の侵入、投薬形態を崩す固体、液体、固形物質の侵入、有害なガスの侵入(真空の喪失、酸素、水蒸気、空気)	○
漏れ試験の定義	包装と容器における気体及び液体の流入又は流出を測定し、漏れによる意図しない移動を把握するための試験法である。測定値は、漏れの生ずる孔若しくは経路の有無、部位、大きさ、度合いを示す。	リーク試験は、パッケージの欠陥、又はギャップの存在(場合によっては、欠陥またはギャップの大きさ又はその位置)を検出する方法。	○
透過の定義	包装の壁自体を通して物質が通過する事であり、水蒸気を含めた有害ガスの透過は通常発生している。	透過は、流体(例えば気体)が通気性の無いパッケージ壁を通して出てゆく流体移動である。(僅かな分子移動)	○
定性的試験/定量的試験	定性的:本質的に確率的であり、その結果は不確実性を伴っている。 定量的:測定する漏れが予想でき容易に管理、監視でき科学的原理に基づくデータである。	同一	◎
医薬包装の完全性	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	医薬包装において最大許容漏れ限度以下の漏れであれば、包装の完全性を有すると見なす。	◎
完全性試験	完全性試験は、科学的手法によりリークを発見する漏れ試験である。物理科学的試験とシール試験、微生物試験などである。	同一	◎
最大許容漏れ限度(許容漏れ量)	製品の安全性及び安定性への影響が無い又は無視できる許容される最大の漏れ量又は孔若しくは通路サイズ	同一	◎
全数検査の要求	口部を容閉又は溶着し封じるガラス又はプラスチック製アンプルは、通常全数非破壊検査が実施される。	同一	◎
安定性試験	安定性試験のサンプルは、事前に完全性試験を行い、パッケージに起因する劣化を排除する。	同一	◎
リーク試験の検出限界	無し	孔径と漏れ量の関係を表し、孔径にあわせた検出限界を共通のスケールで表現し、孔径にあわせた行番号と対応する漏れ試験方法との関連を別表に表している。	×
微生物が侵入しない孔径	無し	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。	×

USP<1207>/JP18参考情報パブリックコメント 準拠

表 - 2 では、類似性が高い順に◎ ○ ×の表記としたが、ほとんどの項目においてその類似性が高く基本的な考え方や方向性がほぼ同一であることが分かるが、異なる部分として、USP では漏れ試験法選定基準として指標（表-1） 空気漏れ量とオリフィスサイズ）を示している点や微生物が侵入しない孔径としてマイクロピペットの孔径が示されているなど、より具体的で分かり易い内容となっている。

7. 完全性評価を実施する上で重要と思われる両局の共通点と相違点 ②

● 共通点

1. 完全性評価基準は、最大許容漏れ限度以下であること。
2. 完全性試験を安定性試験サンプルに適用する事で試験の信頼性が向上する。
3. 完全性評価試験と漏れ試験方法の妥当性評価を近似欠陥によって行う。
4. バリア対象物（微生物、水蒸気、酸素、その他の物質）の製品への評価は、製品に生ずる欠陥に近似する孔を用いて評価を行う。

JP18 参考情報（案）及び USP<1207>での記述

- ・ 2.4 試験方法の設定と検証（JP18 参考情報）での記述

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又は近似する漏れ特性を持つ一定の孔（径）を用いて陽性対照、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置けるパッケージ完全性試験—試験方法の選定方法及び妥当性確認（1207.1）USP<1207>での記述

4.5.1 欠陥作成法

一般的なポジティブコントロールは、レーザードリルを利用して作成する。この欠陥を公称孔形（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事が出来る。

- 相違点（USPのみ記載）

1. 漏れ試験の検出限界を厚みのないピンホール径と標準状態における空気漏れ量の関係によって表現している。
2. 微生物の侵入しない孔をマイクロピペット孔径として表記している。

8. 課題^⑤

第18改正薬局方 参考情報（案）と USP<1207>の比較、分析より今後取り組むべき技術的問題と開発テーマを以下にまとめる。

- A) 最大許容漏れ限度設定の手順開発
- B) 各種基準孔径に対するガス拡散量、細菌侵入度合、空気・ヘリウム漏れ量などの理論形成と指標作成
- C) 基準ピンホール、キャピラリの開発
- D) 定量的漏れ試験装置の開発

9. 各テーマへの取組^⑤

A) 最大許容漏れ限度設定の手順開発

最大許容漏れ限度を設定するステージとして、3種類のステージを想定している。

現在、多くの現場で利用されている液没試験などの A)定性的試験から導く手順、また B)実欠陥（包装不良品）から導く手順、C)典型欠陥（想定される欠陥）から導く手順がある。この手順の中で共通する作業として「孔形化」がある。これは上記の3種類のステージを近似欠陥（ピンホール・キャピラリ・マイクロピペット）に置き換える作業であり、可能な限り実際に発生している欠陥に近似する孔形状を想定する。その後、想定された孔形状に対するガス侵入量（水蒸気・酸素など）や微生物侵入度合などを算定または実測し、どの程度の形状であれば限界値となるかを算出し、近似する欠陥を作成し対象とする包装容器に装着し安定性試験などの品質試験によりその妥当性を検証する。この手順により「最大許容孔形状」が決まり、漏れ測定機により最大許容漏れ限度を決めることができる。図-1にこの手順を示す。

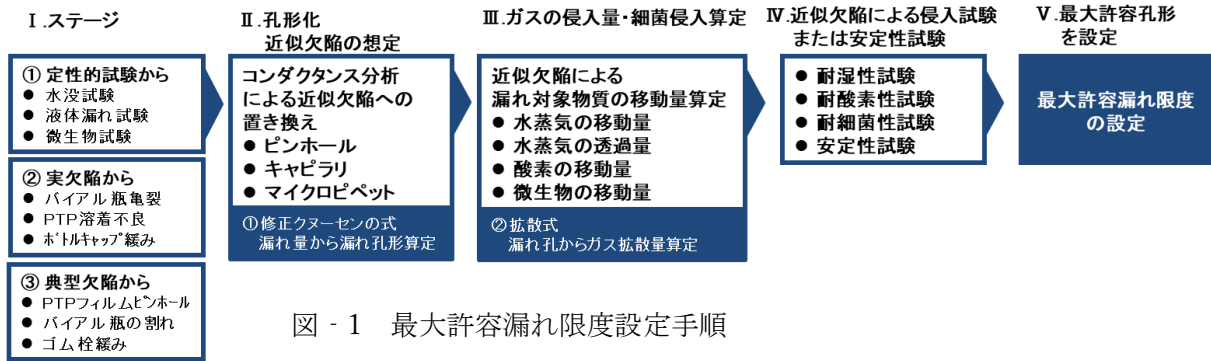


図 - 1 最大許容漏れ限度設定手順

産総研 吉田 肇:「気体流れの全領域に適用可能な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」日本真空学会講演(2019)
 フクダ 北條 勤:「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) USP<1207>/JP18参考情報パブリックコメント準拠

B) 各種基準孔径に対するガス拡散量、細菌侵入度合、空気・ヘリウム漏れ量などの理論形成

● 漏れ孔と漏れ量の理論⁹⁾

以下に示す式は、産総研 吉田 肇氏によって開発された式で漏れ孔に対するガス体の漏れ量の算定や漏れ量から孔形状を想定するために利用される式である。「図 - 1 最大許容漏れ限度設定手順」の各ステージから孔形成を行う際に利用される。

$$\begin{aligned}
 & \text{分子流の式} \quad Q_M = \frac{\pi d^2}{16} \sqrt{\frac{8RT}{\pi M}} \cdot \frac{4(l/d) + 14}{3(l/d)^2 + 18(l/d) + 14} (p_u - p_d) \\
 & \text{層流の式} \quad Q_{VL} = \frac{\pi d^4}{128\eta(l + 0.41d)} \bar{p}(p_u - p_d) \\
 & \text{乱流の式} \quad Q'_{TB} = 1.015 d^{19/7} \left(\frac{\bar{p}^6}{\eta}\right)^{1/7} \left(\frac{p_u^2 - p_d^2}{l + 0.41d}\right)^{4/7} \\
 & \text{圧縮性流れの式} \\
 & \left(\frac{p_d}{p_u}\right) \leq \left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma}{\gamma-1}} \text{の時、臨界流の式 (音速流れ)} \quad Q_{CF} = Q_{CR} = C_d p_u A \sqrt{\frac{RT}{M} \gamma \left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma+1}{\gamma-1}}} \\
 & \left(\frac{p_d}{p_u}\right) > \left(\frac{2}{\gamma+1}\right)^{\frac{\gamma}{\gamma-1}} \text{の時、亜臨界流の式 (亜音速流れ)} \quad Q_{CF} = Q_{SC} = C_d p_u A \sqrt{\frac{RT}{M} \frac{2\gamma}{\gamma-1} \left[\left(\frac{p_d}{p_u}\right)^{\frac{2}{\gamma}} - \left(\frac{p_d}{p_u}\right)^{\frac{\gamma+1}{\gamma}}\right]} \\
 & \text{流出係数の近似式} \quad C_d = 0.8623 - 0.2541 \left(\frac{p_d}{p_u}\right)
 \end{aligned}$$

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

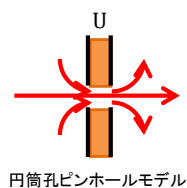
$$Q'_{CF} = Q_{CF} - \frac{Q_M}{1.235}$$

式 - 1 修正クヌーセンの式

● 漏れ孔に対する気体拡散の式

以下の式は、漏れ孔の入り口側、出口側に圧力差がなく特定のガスの濃度差がある場合拡散現象により移動するガス量を算定する式である。

「図 - 1 最大許容漏れ限度設定手順」のIII 孔形状に対するガスの侵入量の算定に利用される。



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

$$U = Dm \cdot \left\{ 4L / (\pi D^2) + 1/D \right\}^{-1}$$

- Q : 注目気体拡散量
- Δc : 濃度差
- U : 漏れ孔の相互拡散コンダクタンス
- Dm : 相互拡散係数
- D : 漏れ孔の内径
- L : 漏れ孔の長さ

式 - 2 漏れ孔に対する気体拡散量の式^{G)}

- 漏れ孔に対するガス拡散量、空気、ヘリウム漏れ量、細菌の侵入度合いの指標作成^⑤

以下の表 - 5 は、漏れ孔に対するガス拡散量、ガス漏れ量、細菌侵入度合（現在調査中）を著す表であり、包装容器に対する最大許容漏れ限度を分析、設定するための基となるものである。孔形状に対して水蒸気や酸素の拡散量を示し、空気やヘリウムの漏れ量を示すことにより、ガスバリア性評価と漏れ試験を関連付けることを目的に構成されており、最大許容漏れ限度設定の基準となるものである。また表 - 6 及び表 - 7 は漏れ試験や拡散試験の条件を表すものである。

表 - 5 漏れ孔とガス拡散量及び漏れ量の指標

移動対象物質/ガス:			包装によるバリア対象物質			完全性評価置換対象物質			
			水蒸気	酸素	細菌(微生物)	Air		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]厚みナン USP1207 [std・cm ³ /sec]	移動量 [std・cm ³ /sec]		
1 2 3 4 5 6	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	
	0.2	0.5	4.9.E-04	5.9.E+00		1.1.E-06	2.7.E-06		
	0.3	0.5	9.9.E-04	1.2.E+01		3.3.E-06	7.9.E-06		
	1.0	5.0	1.4.E-03	1.7.E+01		1.4.E-04	2.4.E-05	4.7.E-05	
	5.0	15.0	1.1.E-02	1.3.E+02		3.6.E-03	2.2.E-03	3.3.E-03	
	10.0	15.0	3.5.E-02	4.2.E+02		1.4.E-02	1.2.E-02	2.8.E-02	
	20.0	15.0	1.0.E-01	1.3.E+03		4.9.E-02	1.4.E-01		
	50.0	15.0	3.7.E-01	4.5.E+03		3.6.E-01	3.1.E-01	8.9.E-01	

表 - 6 ガス拡散量及び漏れ量の基本条件 - 1

	圧力 [kPa abs]	温度 [°C]	湿度 [% Rh]	大気成分[vol%]			質量[g/mol]					参照先
				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	101.325	25	60	78.08	20.95	1.88	28.96	32.00	28.02	4.00	18.02	・理化学年表 ・USP1207 ・PMDA が「ライオン」 ・MIL-883J

表 - 7 ガス拡散量及び漏れ量の基本条件 - 2

	入口(外側)状態					出口(内側)状態					参照先
	温度[°C]	湿度 [% Rh]	酸素濃度 [vol%]	窒素濃度 [vol%]	圧力 [kPa abs]	温度[°C]	湿度 [% Rh]	酸素濃度 [%RH]	窒素濃度 [%RH]	圧力 [kPa abs]	
水蒸気移動量	基本条件					基本条件	0	基本条件			PMDA 安定性試験 が「ライオン」
酸素移動量	基本条件					基本条件		0	100	基本条件	
空気モレ量	基本条件					He: 100→0%		基本条件			0.133322 USP1207
Heモレ量	基本条件	0	0	0	基本条件	基本条件	0	0	0	≈0	MIL-883J
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										

C) 基準ピンホール及びキャピラリの開発

- 実際に想定される欠陥状態を考慮して近似欠陥を製作するために基準となるピンホール、キャピラリの開発する。



欠陥の種類	孔の厚み・長さ	孔径 $\Phi D1$ [μm]						円直径 $\Phi D2$
		1	5	10	20	50	~	
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	—

D) 定量的漏れ試験装置の開発

- 定量的漏れ試験装置は欠陥からの漏れ量測定を行う「物差し」としての測定器である。欠陥形状の分析や同定、漏れ基準の設定、包装不良製品の分析などに利用される。

- 製品名 ・ 包装容器エアリークテスト装置
MSP-0101/MSP-0102
- 用途 ・ 漏れ量を定量的に測定
- 対象 ・ ピロー包装、PTP、バイアル
シリンジ、ボトル、三方・四方包装など
- 特徴 ・ 包装欠陥の分析
・ 水没試験の乾式化
・ 最大許容漏れ限度の設定
・ GMP、バリデーション対応
・ データインテグリティ対応



MSP-0101 (小型、中型サンプル用)



MSP-0102 (中型、大型サンプル用)

図-2 包装容器エアリークテスト装置

- 生産ラインにおける包装欠陥排除に適応する。
製造ラインの特性に合わせ微小漏又は大漏れ、と検査スペックに応じてセッティングする。

- 製品名 ・包装容器エアリークテスト装置
MSQ-2000
- 用途 ・包装工程の漏れ試験を
インライン全数自動検査（全数保証）
- 対象 ・ピロー包装、PTP、バイアル
シリンジ、ボトル、三方・四方包装など
- 特徴 ・全数検査による
シール不良の排除
- ・省スペース
 - ・GMP、バリデーション対応
 - ・データインテグリティ対応



図-3 インライン・リークテスト装置 MSP-2000

10. 食品包装におけるリーク試験の基本的考え方

これまで医薬品包装におけるバリア性評価に対する考え方を、理論、手順、指標などについて USP、JP を基に解説を行ってきた。これらの考え方を食品包装へ応用できるかを考える場合、食品包装と医薬品包装の条件の違いを明確にする必要がある。

例えば、包装材料については、その多くが共通して使用できるものがある。包装形態は、食品が多岐にわたり様々な用途形態が既に利用されている。消費期限については、医薬品は大多数の製品が3年~4年とかなり長期であるのに対し食品は、短いものでは数日~数週間、長いもので数年と幅広い。バリア対象物は、水蒸気、酸素、二酸化炭素、窒素、微生物、カビなど食品、医薬品ほぼ同等である。生産量と単価は一般に医薬品が高価で数量が少なく、食品は安価で大量である。これら条件を考えると、バリア性評価（漏れ試験）に対する考え方はほぼ同等で、包装形態への対応と装置の処理スピード、検査コストの問題が異なる様に思われる。しかしこれらは、何れも装置の設計上の課題であり、基本的にバリア性を評価し、保証する考え方は同じであることから、食品包装におけるリーク試験の基本的考え方は、医薬品における考え方と同等であり並行的に応用できる内容であることが分かる。

11. 食品包装にける、ガスバリア性基準を検討した例

生菓子を脱酸素剤と共にピロー包装し2カ月間の賞味期限を担保するための検査基準の検討を行い最大許容漏れ限度（漏れ基準）を決定した。

- 試験方法
ピロー包装の代用として、同内容積のバイアル瓶を用いた。孔加工なしのバイアル瓶とピンホールを装着したバイアル瓶に各々インジケータ付き脱酸素剤を封入し室温状態でインジケ

一タの状態を3カ月間観測した。

● 試験条件

脱酸素剤：アイリスファインプロダクツ製 FWM-20C

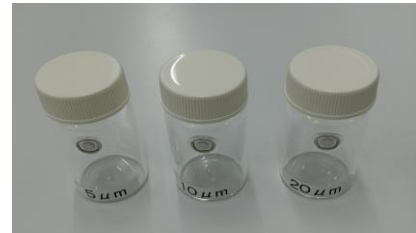
脱酸素剤は一定量の酸素を吸収するとインジケータがピンクからグレーに変色する。

使用瓶：アズワン製 スクリューバイアル瓶 S-30（内容積：30ml）

お菓子入りのピロー包装から空量を測定しその平均値から容積 30ml とした。

サンプル：6個

- ・ 未加工バイアル瓶 3個
- ・ φ5μm ピンホール装着バイアル 1個
- ・ φ10μm ピンホール装着バイアル 1個
- ・ φ20μm ピンホール装着バイアル 1個



ピンホール：厚さ 15μm ステンレス レーザー加工

● 試験結果（111日経過後）

- ・ 未加工品スクリューバイアル瓶に封入した脱酸素剤インジケータにおいてグレーアウトは確認できなかった。
- ・ 孔あけ加工スクリューバイアル瓶では孔径が小さくなるにつれて、脱酸素剤グレーアウトに要する日数が増える事を確認した。
- ・ 脱酸素剤インジケータがグレーアウトしていないサンプルの蓋を開封すると 15分でインジケータがグレーアウトする事を確認した。（脱酸素剤の機能確認）

検体		インジケータグレーアウトまでの日数
未加工スクリューバイアル瓶	検体1	111日間グレーアウトせず（開封後15分にてグレーアウト）
	検体2	111日間グレーアウトせず（開封後15分にてグレーアウト）
	検体3	111日間グレーアウトせず（開封後15分にてグレーアウト）
孔あけ加工スクリューバイアル瓶	検体4 φ5μm	89日目にてグレーアウト
	検体5 φ10μm	17日目にてグレーアウト
	検体6 φ20μm	6日目にてグレーアウト

● 結論

生菓子ピロー包装の賞味期限 2カ月を担保するためには、包装材料の酸素透過性を無視した場合 φ10μm の欠陥にて 17日間まで酸素の侵入を防止した結果となり、φ5μm の欠陥では 89日間まで酸素侵入を防止できる事が分かった。これにより 2カ月間の賞味期限を担保するためには、安全度をみて φ5μm 前後の漏れ試験に合格する事が条件となる。φ5μm のピンホールを装着したバイアル瓶を漏れ試験機にて計測された漏れ量が許容漏れ量として検査規格となる。

この規格により製品の賞味期限と漏れ試験が対応した科学的根拠を持つ管理基準となり品質保証

レベルの向上につながった。

● 考察

今回のガスバリア性試験では、欠陥からのガス拡散量を求めるためバイアル瓶で検証したが、実際にはフィルム材料からの酸素透過量が加算されるため予めフィルム材料データから透過量を算定するか、実包装での試験を併せて行い、酸素透過量の影響を測定しておく必要がある。

11. JP18 及び USP<1207>に収載される漏れ試験法一覧 (H), (D), (J), (K), (L), (M), (O)

両局法において包装容器に対する漏れ試験法として「定性的漏れ試験法」4法、「定量的漏れ試験法」8法に分類されている。横軸の検出限界は、各漏れ試験法の凡その漏れ測定範囲を表しており、表-1 の行番号と対応しピンホール径と漏れ量を示している。定性的漏れ試験法は、目視による気泡確認や色による確認など漏れ量や孔径との対応はできないが、漏れている場所や漏れの有無を確実に計測することが出来る。これに対して定量的漏れ試験法は、漏れ量を定量的に捉える事が出来、孔形状などの相関や分析を行う事が出来るが漏れ部位や漏れの有無については、条件設定などにより確定的ではない。漏れの評価や欠陥の分析等では、定性的、定量的漏れ試験を複合させて利用する事が望ましい。また、詳細な試験法操作や条件設定は各試験法に対応した規格 (JIS、ASTEM、USP など) (D)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)や漏れ試験解説書 (漏れ試験 I、II、III) (N) を参照する必要がある。

表 - 8 定性的漏れ試験法

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態	検出能力限界 ・行番号 ・範囲std・mL/s ・標準孔径	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 ・JIS Z 2329:2002	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、三方又は四方シール(分包)、点眼剤、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(4) ・>3.6E-3~1.4E-2 ・>5µm	水槽に試験体を沈め、上部空間を真空排気し欠陥部からの気泡発生により漏れを検出する方法。	・物理学的 ・定性試験 ・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 ・JIS Z 2329:2002	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ、三方又は四方シール(分包)、点眼剤、パウチ袋、プラスチックバッグ(内容物がなく、栓がない状態)又は内容物に蛍光塗料などを添加し栓をした状態)又は包装容器表面に現像液が塗布できる状態。	・行番号(2) ・>1.4E-6~1.4E-4 ・0.1~1.0µm	試験体の片側に塗布された赤色又は蛍光 浸透液を反対側に塗布した白色微の現像剤で吸出し、その模様で貫通傷を検出。	・物理学的 ・定性試験 ・破壊試験	・試験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
トレーサ液体法 ・染料侵入試験 ・USP<1207-2>	製剤(液体又は固形製剤)等が密封された又は空の状態の剛体又は柔軟パッケージ、バイアル(ガラス製又はプラスチック製で充填済み又は空のゴム栓がされたもの)、シリンジ(ガラス製又はプラスチック製の空又は充填済みのもの)、点眼剤(プラスチック製の空又は充填済みのもの)、プラスチックバッグ(空又は充填済みのもの)薬液又は薬剤が充填済み又は空の状態、加圧または減圧できる開口部がないもの。いずれも包装容器が透明である事が条件である。	・行番号(4) ・3.6E-3~1.4E-2 ・5µm~10µm	トレーサ液を含まない試験体をトレーサ液に沈め減圧し規定の圧力にて一定時間保持し大気開放する。規定時間放置し試験体にトレーサ液体の侵入を目視検査又は化学分析し液の移動を測定する。トレーサ液を含む試験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。	・定性試験(目視) ・定量試験(分析) ・破壊試験	・数分~数時間 ・オフライン
ヘリウム試験法 ・スニッフ法 ・JIS Z 2331:2006	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、三方又は四方シール(分包)、点眼剤、パウチ袋、プラスチックバッグ	・行番号(2)(3) ・1.4E-6~3.6E-3 ・0.1~5.0µm	吸引プローブで漏れ箇所からのヘリウムガスを吸引し濃度測定することで漏れ試験を行う。	・物理学的 ・定性試験 (条件により定量試験) ・非破壊試験	・数秒から数十秒 ・オフライン ・インライン



表 - 9 定量的漏れ試験法 - 1

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態	検出能力限界 ・行番号 ・範囲std・mL/s ・標準孔径	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	剛体又は柔軟パッケージ バイアル(栓のされていない状態)、シリンジ(内部に液体がない状態)、点眼剤(内部に液体がなく栓がされていない状態)、パウチ袋(内容物がなく、栓がない状態)いずれも加圧できる開口部が必要	・行番号(3)(4) ・1.4E-4~1.4E-2 ・1.0~10.0µm	試験体とマスタ容器内に圧縮ガスを充填し、封止後に放置。試験体から大気への漏れにより生ずる試験体と基準物との差圧を測定する事で漏れ試験を行う。試験体内部から外部に向かって漏れるものに適用される。	・非破壊試験	・一般的に ・10秒~数分 ・オフライン ・インライン
圧力変化漏れ試験法1 ・密封チャンバ法 ・JIS Z 2332:2012	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、三方又は四方シール(分包)、点眼剤、パウチ袋	・行番号(3)(4) ・1.4E-4~1.4E-2 ・1.0~10.0µm	試験体とマスタ容器をチャンバに入れ、チャンバ内に圧縮ガスを充填し、チャンバから試験体内部への漏れにより生ずるチャンバ間の差圧を測定する漏れ試験法。大リーク測定と小リーク測定を順次行なう。大リーク測定用の放出容器を備えている。	・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 F2338-09	非多孔性、剛体又は柔軟性パッケージ バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、液体バッグ	・行番号(3) ・1.4E-4~3.6E-3 ・1.0~5.0µm	液体が充填された容器の欠陥部分から液体の漏れがある場合、これを溶液の蒸気圧より低い状態に置くことで蒸発による圧力上昇を測定し漏れない同一製品との比較を行うことで漏れを測定する。これは試験体に付着する水分の蒸発などを補正するためのものである。圧力は、絶対圧1mberの高真空にて、欠陥孔を液体内容物が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

表 - 10 定量的漏れ試験法 - 2

試験法分類 ・試験名称 ・規格	対象包装形態	検出能力限界 ・行番号 ・範囲std・mL/s ・標準孔径	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
ヘリウム試験法1 ・加圧積分法 ・JIS Z 2331:2006	剛体又は柔軟パッケージ バイアル(栓のされていない状態)、シリンジ(内部に液体がない状態)、点眼剤(内部に液体がなく栓がされていない状態)、パウチ袋(内容物がなく、栓がない状態)いずれも加圧できる開口部が必要	・行番号(2)(3) ・1.4E-6~3.6E-3 ・0.1~5.0µm	吸込み法の積分形(溜め込み形)、試験体から漏れ出るヘリウムガスを大気圧又は低真空チャンバ内に一定時間溜め込み、吸引プローブでガス濃度を検出し漏れ試験を行う。	・非破壊試験	・10秒~数分 ・オフライン ・インライン
ヘリウム試験法2 ・真空チャンバ法 ・JIS Z 2331:2006	剛体パッケージ バイアル(栓のされていない状態)、シリンジ(内部に液体がない状態)、点眼薬(内部に液体が無く栓がされていない状態)、パウチ袋(内容物がなく、栓がない状態)いずれも加圧できる開口部が必要	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1µm	試験体から漏れ出るヘリウムガスを高い真空状態で検知する。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)	・10秒~数十秒 ・オフライン ・インライン
ヘリウム試験法3 ・浸漬法 (ボンピング法) ・JIS Z 2331:2006	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、三方又は四方シール(分包)、点眼薬、パウチ袋	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1µm	加圧口のない試験体に適用する。試験体をボンピングチャンバに入れ、ヘリウムガスを加圧し欠陥部分からヘリウムガスを一定時間内部に浸透させる。ガス浸漬が完了したらボンピングチャンバから試験体を取り出し、ヘリウムディテクタの真空チャンバに入れ高真空でのヘリウムリーク試験を行う。	・非破壊試験 (条件により破壊試験)	・10秒前後 (ボンピング時間を除く) ・オフライン ・インライン
高電圧リーク試験 ・ピンホール試験 ・USP<1207.2>	剛体又は柔軟パッケージ PTP包装、ピロータイプ包装、バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)、三方又は四方シール(分包)、点眼薬、パウチ袋	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1µm	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、0.2µm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本~ 12000本 /時間の処理 能力 ・インライン
ヘッドスペース ガス・レーザー 分析法 (USP<1207>)	剛体パッケージ バイアル、シリンジ(気体スペースを有するもの)	・行番号(1) ・<1.4E-6 ・0.1µm	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。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



12. 用語

No.	用語	解説
I	安定性試験	温度、湿度、光等の様々な環境下で医薬品品質の経時的変化を明らかにし、その結果に基づいて貯蔵条件や有効期間を設定するために実施する保存試験
II	ポジティブコントロール	陽性対照 既知で意図的な欠陥を有するパッケージ。リーク試験方法の開発や妥当性確認の研究に使用する。
III	近似欠陥	実際に発生が想定される欠陥形状
IV	最大許容漏れ限度	製品安全へのリスクが無く、製品安定性への影響がないか無視できる、ある製剤包装に許容できる最大の漏れ速度(又は孔若しくは経路のサイズ)。
V	気体の拡散	空間的に分子密度の高いところと低いところが存在すると、時間が経つにつれて分子の密度の高いところから低いところに分子が移動する現象
VI	P I C / S	Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme の略 医薬品製造査察の相互認証に関する協定(GMP 相互査察協定)及び医薬品査察共同スキーム



参考文献

- A) 第18改正薬局方 参考情報パブリックコメント (2019.6)
参考情報 無菌医薬品の包装完全性評価 参考情報 無菌医薬品の包装も漏れ試験法
- B) 2017年6月 社会技術研究論文集 Vol.14,134-145 瀬川健太郎、豊福 肇、日佐和夫、岡本満喜子「食品事故の製造物責任訴訟における争点分析に基づく HACCP の重点取り組み項目の検討」
- C) 2020 7 1083) PHARM TECH JAPAN Vol.36 NO.7 三浦秀雄
「無菌医薬品包装の完全性評価および漏れ試験の現状と問題」
- D) USPharmacopeia,40(2017), <1207.1> PACKAGE INTEGRITY TESTING IN THE PRODUCT LIFE CYCLE _TEST METHOD SELECTION AND VALIDATION, <1207.2 >PACKAGE INTEGRITY TEST TECHNOLOGIES
- E) 2020 74 (1515) PHARM TECH JAPAN Vol.36 NO.9 樋口泰彦
「無菌医薬品包装の完全性評価と最大許容限度の設定」
- F) 2019年日本表面真空学会学術講演会 吉田 肇、新井健太、武井良憲
「気体流れの全領域に適用可能な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」
- G) 2019年日本真空学会学術講演会 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の解析」
- H) 日本工業規格 JISZ2329:2002 「発泡漏れ試験方法」
- I) 日本工業規格 JISZ2330:2012 「非破壊試験法—漏れ試験方法の種類及びその選択」
- J) 日本工業規格 JISZ2331:2006 「ヘリウム漏れ試験法」
- K) 日本工業規格 JISZ2332:2012 「圧力変化による漏れ試験方法」
- L) 日本工業規格 JISB8393:2000 「空気圧—標準参考空気」
- M) ASTM F2338-09 Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method (Reapproved 2013)
- N) 一般社団法人 日本非破壊検査協会「漏れ試験 I, II, III」
- O) 山中 明:高電圧式ピンホール検査機 JPI Journal Vol.46 No.10, 2008
- P) L.E.Kirsch,L.Nguyen andC.S.Moeckly,Ronald Gerth Pharmaceutical Contain/Closure Integrity II :The Relationship Between Microbial Ingress and Helium Leak Rates in Rubber-Stoppered Glass Vials, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology Vol 51,No5/September-October 1997.
- Q) 「表面と真空」誌投稿 吉田 肇、新井健太、武井良憲
「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」