

化水素ガス及び二酸化塩素ガスなどが用いられる。ガスの種類によって、滅菌時の温度、湿度、ガス濃度、滅菌時間が異なり、更に人体に悪影響をもたらすものもあるので、使用環境及び残留ガス濃度については厳重な注意が必要である。ガス法の中には、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測できないものもある。

2.4 ろ過法

適当なろ過装置を用いてろ過し、微生物を除去する方法をいう。本法は、主として気体、水又は可溶性で熱に不安定な物質を含有する培地・試液などに用いる。通例、滅菌用フィルターには孔径 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 以下のフィルターが用いられるが、本法においては、孔径 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 以下のフィルターの使用も許容される。

12. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性

非無菌医薬品は汚染微生物の増殖を許容する可能性があり、その結果、当該医薬品の薬効を損ね、患者の健康に悪影響をもたらす危険性がある。そのため、医薬品製造者は非無菌医薬品の品質、安全性、有効性を確保するために、最終製剤、医薬品原料、直接の容器又は直接の包装の微生物汚染を可能な限り低く抑える責務がある。本指針は、非無菌医薬品及び医薬品原料中に存在する増殖能力を有する微生物（細菌及び真菌）の限度の目安を基準値として示したものである。対象微生物の生菌数試験法、特定微生物（大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌等）の検出法並びにその同定法は、「微生物限度試験法」に準拠して行う。非無菌医薬品に対して生菌数試験及び特定微生物試験を実施するに当たっては、微生物管理計画を確立し、それを当該医薬品の品質保証システムの重要な一部として位置づけなければならない。また、試験実施者及び責任者は、微生物の取扱い技術及びデータ解釈について専門知識を有していかなければならぬ。

1. 定義

1.1 非無菌医薬品

日本薬局方の医薬品各条に収載されているもので無菌でないもの及び中間製品や最終製品で無菌でないもの。

1.2 医薬品原料

原薬、添加剤を含む医薬品製造に用いる全ての物質。ただし、医薬品製造用水及びガス類は除く。

1.3 バイオバーデン

非無菌医薬品中に生存する微生物（細菌及び真菌）の数と種類。

1.4 処置基準値

直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置をとらなければならないバイオバーデンに対して設定した基準値。

1.5 警報基準値

予知される問題点を早急に警告するものとして、直ちに是正措置をとる必要はないが、調査は行う必要があるバイオバーデンに対して設定した基準値。

1.6 品質保証システム

品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造（責任、権限及び相互関係）及び実施手順。

2. 試験の適用除外

抗菌活性を有する非無菌医薬品には、通例、生菌数試験及び特定微生物試験を適用しないが、適応菌種以外の微生物については試験を行う。生菌を有効成分とする非無菌医薬品には、通例、生菌数試験を適用しない。

3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度

3.1 試料の採取方法

一般に、非無菌医薬品や医薬品原料ロット中の微生物汚染は均一でない。偏りのある試料採取方法では、正確なバイオバーデン値を推測できない場合もある。したがって、回顧的又は同時的バリデーションで得られたバイオバーデンデータの解析に基づいて、非無菌医薬品又は医薬品原料ロットを代表できる採取方法を確立する必要がある。通例、同一製造番号の非無菌医薬品又は医薬品原料の任意に選択した異なる数箇所（少なくとも3箇所以上）から試料をほぼ同量ずつ採取し、それらを合わせたものを被験試料とする。

また、清浄度管理環境下での試料採取が困難な場合には、採取環境や採取器材に注意を払い、採取した試料のバイオバーデンが不注意による汚染によって影響されないようにしなければならない。乾燥又は非水性の非無菌医薬品や医薬品原料においては、採取試料中のバイオバーデンの変化しないことが確認されている場合、微生物限度試験を試料採取直後に行う必要はない。

3.2 試験の実施頻度

試験の実施頻度は、別に規定されている場合を除き、種々の要因を考慮して設定しなければならない。これらの要因には次のものがある。

- a) 非無菌医薬品の剤形（用法）
- b) 製造方法
- c) 製造頻度
- d) 医薬品原料の特性（天然物より製したもの、化学合成で製したもの等）
- e) ロットサイズ
- f) バイオバーデン値のばらつき（ロット間、季節変動等）
- g) バイオバーデンに影響を及ぼす変更事項（製造工程の変更、医薬品原料の入手先の変更、医薬品原料ロットの変更等）
- h) その他

医薬品の製造初期段階においては、医薬品原料や当該医薬品の微生物学的品質特性を把握するために、一般に高頻度に微生物限度試験を行う必要がある。しかし、回顧的又は同時的バリデーション等のデータを蓄積することによって、例えば、季節ごと、一定期間ごと、数ロットごと等、試験頻度を少なくすることができます。

4. 微生物管理計画書

非無菌医薬品に「微生物限度試験法」を適用する場合には、当該医薬品からの微生物の回収法、培養法、計測法の妥当性を検証した上で、次の事項を定めた微生物管理計画書を作成しなければならない。

- a) 試験対象医薬品名（品目名）
- b) 試料採取頻度及び試験実施頻度
- c) 試料の採取方法（採取者、採取量、採取環境等を含む）
- d) 採取試料の試験室への移動（試験実施までの保存条件を含む）

- e) 試料の処理方法（微生物の回収方法）
- f) 生菌数の測定方法（供試量、培地の種類、培地の性能試験、培養方法等を含む）
- g) 特定微生物の検出方法（供試量、培地の種類、培地の性能試験、培養方法等を含む）
- h) 生菌数の算出方法及び検出菌の性状検査
- i) 微生物限度基準値（警報基準値、処置基準値）の設定
- j) 微生物限度基準値を超えた場合の対処方法
- k) 試験実施者、試験責任者等
- l) その他の必要な事項

5. 非無菌医薬品の微生物限度基準値

微生物限度基準値を設定することにより、医薬品原料中の微生物学的品質が維持されているか又は悪化しているかを製造初期段階に判断することができる。また、必要に応じて適切な是正措置をとることも可能となり、医薬品原料の微生物学的品質の維持、改善に役立てることができる。

合成及び鉱物由来原料に対する微生物限度基準値は、別に規定するもののほか、表1に従う。化学合成で製する医薬品原料は製造工程において高温処理、有機溶媒処理などを行うことにより一般に低いバイオバーデン状態にあるが、植物や動物由来の医薬品原料は、一般に合成原料よりかなり高いバイオバーデン状態にある。

非無菌医薬品の製造に用いる常水や精製水の微生物学的特性は、最終製品の微生物学的品質に直接影響を及ぼすので、これらの微生物管理にも、細心の注意が必要である。

非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物限度基準値の判定は、別に規定するもののほか、表2に従う。これらの基準値は、非無菌医薬品の適用法、水との親和性などに基づき規定されている。経口用の液状製剤や水との親和性の高い非無菌医薬品については、一般に低い微生物限度基準値が設定されている。本指針では、非無菌医薬品に対する特定微生物として、大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌及び*Candida albicans*をかけているが、医薬品原料の由来や非無菌医薬品の製法によっては、これら以外の微生物（例えば*Clostridium*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus*属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

これら検出されてはならない特定微生物は、製造における衛生管理の指標、投与経路による病原性、製品中の生存特性や増殖能等を考慮して定めたものである。汚染微生物数を正確に計測することは困難があるので、本指針では表1及び表2に示した基準値の2倍までを許容値とする。

6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

生薬及び生薬製剤の微生物限度の目安を基準値として表3に示す。カテゴリー1は、熱湯で処理して用いる生薬及びその製剤、カテゴリー2は、他の生薬及びその製剤である。本指針では、生薬及び生薬製剤に対する特定微生物として、腸内細菌と他のグラム陰性菌、大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌をかけているが、生薬原料の由来や生薬を配合した製剤の製法によっては、これら以外の微生物（例えば*Bacillus cereus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus*属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

表1 医薬品原料の微生物限度基準値

微生物	限度値 (cfu/g 又は cfu/mL)
好気性細菌	≤1,000
真菌（カビ、酵母）	≤100

表2 最終製剤の微生物限度基準値

投与経路	好気性細菌数 (cfu/g 又は cfu/mL)	真菌数 (cfu/g又は cfu/mL)	特定微生物の 非検出(例示)
吸入(液剤)	≤20	≤20	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
吸入(粉末)	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
鼻腔	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
膣内	≤100	≤50	大腸菌 黄色ブドウ球菌 <i>Candida albicans</i>
耳又は局所 (経皮吸収 貼付剤を含 む)	≤100*	≤50*	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
直腸	≤1,000	≤100	特定せず
経口(固形 剤)	≤1,000	≤100	大腸菌
経口(液剤)	≤100	≤50	大腸菌

* 経皮吸収貼付剤については、貼付剤当たりの cfu とする。

表3 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

微生物	カテゴリー1 (cfu/g 又は cfu/mL)	カテゴリー2 (cfu/g 又は cfu/mL)
好気性細菌	10 ⁷	10 ⁵
真菌	10 ⁴	10 ³
腸内細菌とその他の グラム陰性菌	※	10 ³
大腸菌	10 ²	非検出
サルモネラ	非検出	非検出
黄色ブドウ球菌	※	※

※：限度値は設けていない

13. プラスチック製医薬品容器

種々のプラスチックが医薬品の容器に使われている。しかし、それが医薬品の有効性と安全性、安定性を損なうものであってはならない。容器の選択に当たっては、添加された物質などを含むプラスチック容器の製造過程に関するすべての情報を得ることが望ましい。個々のプラスチックはその特有の性質を持つし、容器に充てんされる医薬品の性質も様々であるので、プラスチック製医薬品容器の適合性は個別のプラスチックの性質と医薬品の性質の組合せの中で判断されるべきである。この判断は、試作した医薬品製剤の容器が基本要件、すなわち、設計仕様に適合するか否かを試験及び/又は学術文献などに基づいて検証して行うべきである。また、その適合性は適切な品質保証